

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- ⑤ BLACK BORDERS
 - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
 - FADED TEXT
 - ILLEGIBLE TEXT
 - SKEWED/SLANTED IMAGES
 - COLORED PHOTOS
- ⑥ BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
 - GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 7 月 11 日 (11.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/053534 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/42, 263/58,
401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 413/12, 413/14, 417/06,
417/12, 471/04, 491/056, A61K 31/404, 31/423, 31/428,
31/4439, 31/496, 31/454, 31/4725, 31/416, 31/5415,
31/437, 31/416, 31/5377, 31/7427, 31/421, A61P 29/00,
37/06, 35/04, 11/06, 27/16, 3/10, 19/02, 17/06, 1/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11641

(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 28 日 (28.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-402890 2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000) JP
特願 2001-149923 2001 年 5 月 18 日 (18.05.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中山 敦 (NAKAYAMA, Atsushi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 町永 信雄 (MACHINAGA, Nobuo) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 米田 賀

行 (YONEDA, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 杉本 雄一 (SUGIMOTO, Yuichi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 千葉 淳 (CHIBA, Jun) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 渡邊 俊之 (WATANABE, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 飯村 信 (IIMURA, Shin) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 有賀 三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).

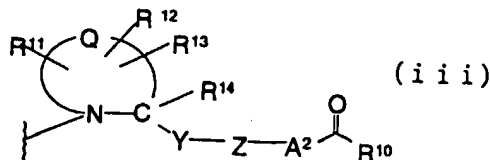
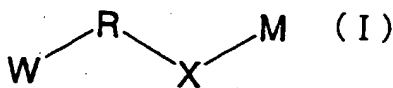
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: VLA-4 INHIBITORS

(54) 発明の名称: VLA-4 阻害薬



(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I) or salts thereof, and medicines containing the same: (I) [wherein W is W^A-A¹-W^B, (wherein W^A is optionally substituted aryl or the like; A¹ is -NR¹, a single bond, -C(O)-, or the like; and W^B is optionally substituted arylene or the like); R is a single bond, -NH-, -OCH₂-, alkenylene, or the like; X is -C(O)-, -CH₂-, or the like; and M is, e.g., a group represented by the general formula (iii): (iii) (wherein R¹¹, R¹², and R¹³ are each independently hydrogen, hydroxyl, amino, halogeno, or the like; R¹⁴ is hydrogen or lower alkyl; Y is -CH₂-O- or the like; Z is optionally substituted arylene or the like; A² is a single bond or the like; and R¹⁰ is hydroxyl or lower alkoxy)]. The compounds or the salts selectively inhibit the binding of cell adhesion molecules to VLA-4 and exhibit high oral absorbability, thus being useful as preventive and/or therapeutic drugs for inflammatory diseases, autoimmune diseases, cancerous metastasis, bronchial asthma, nasal occlusion, diabetes, and so on.

[続葉有]

WO 02/053534 A1

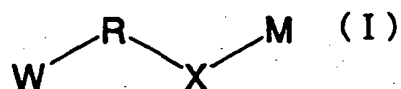


添付公開書類：
— 国際調査報告書

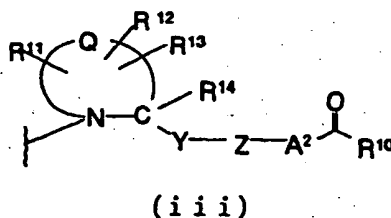
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下記の一般式 (I)



[式中、Wは $\text{W}^{\text{A}}-\text{A}^{\text{I}}-\text{W}^{\text{B}}$ (W^{A} は置換基を有してもよいアリール基等、 A^{I} は $-\text{NR}^{\text{I}}-$ 、単結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 等、 W^{B} は置換基を有してもよいアリーレン基等)、Rは単結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、アルケニレン基等、Xは $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 等、Mは次式 (iii) 等:]



(R^{II} 、 R^{I2} 及び R^{I3} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子等、 R^{I4} は水素原子又は低級アルキル基、Yは $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 等、Zは置換基を有してもよいアリーレン基等、 A^{2} は単結合等、 R^{I0} は水酸基又は低級アルコキシ基)] で表される化合物又はその塩及びこれを含有する医薬に関する。

この化合物又はその塩は、細胞接着分子がVLA-4に結合するのを選択的に阻害すると共に高い経口吸収性を有し、炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病等の予防及び／又は治療薬として有用である。

明 細 書

VLA-4 阻害薬

技術分野

本発明は、VLA-4 (Very Late Antigen-4) 阻害作用を有する新規化合物又はその塩及びこれを有効成分とする医薬に関する。

背景技術

炎症性及び自己免疫疾患の病理学的な主たる特徴は、損傷組織（炎症におかされた組織）への、活性化された白血球の集積である。白血球の循環系から炎症部位への浸潤による過程は、相互に作用し合う次の4つの段階のカスケード反応：

(1) 付着と回転（ローリング）、(2) 活性化、(3) 堅固な接着、(4) 浸潤 (Springer, T., Ann. Rev. Physiol., 57: 827 (1995)) に分けられる。

最初に、白血球は軽度に血管内皮に付着し、そしてその表面を回転する。引き続いて、可溶性の化学遊走刺激によって媒介された細胞の活性化が引き起り、そしてそれは、個々の白血球と血管内皮細胞との間のより堅固な結合への進展が開始される。堅固な結合により、順次白血球の血管内皮細胞の間隙を通した接着と浸潤が引き起こされる。それらの段階は連続して起り、そしてそれぞれの段階は白血球浸潤が引き起るために必須である。このことはまた、白血球浸潤はそれぞれの段階において調節されていることを示し、従って製薬学的に多くの興味深い標的を提供している。

生体内における受容体は多く知られているが、白血球浸潤に関与する受容体は、特に細胞接着分子ファミリーに属するものとして特徴づけられている (Carlos and Harlan, Blood, 82: 2068 (1994))。最初の付着と回転（ローリング）は、セレクトインと呼ばれている接着受容体によって媒介されている。堅固な接着

は、白血球表面のインテグリンと、血管内皮の表面に発現している免疫グロブリンスーパーファミリー分子との相互作用によって媒介される。インテグリン及び免疫グロブリン型の接着分子の双方はまた主として白血球の浸潤に関与する。浸潤の後、白血球が細胞外マトリックスを通過すると炎症部位へ止まるのはインテグリンに依存する。

インテグリンは、二つの非等価な α 及び β -サブユニットが会合している糖蛋白のヘテロ二量体からなる大きなファミリーである (Heynes, R., Cell, 69: 11 (1992))。少なくとも16個の異なる α -サブユニット ($\alpha 1 \sim \alpha 9$ 、 αL 、 αM 、 αD 、 αX 、 αE 、 AIIb 、 αV) 及び少なくとも9個の異なる β ($\beta 1 \sim \beta 9$) のサブユニットが存在する。インテグリンは β -サブユニットに基づき、サブファミリーに分けられる。白血球は $\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 、 $\alpha 4 \beta 7$ 、 $\alpha L \beta 2$ 、 $\alpha X \beta 2$ 及び $\alpha V \beta 3$ を含む、多くの異なるインテグリンを発現している。

$\alpha 4 \beta 1$ は、また超遅延型抗体 (very late antigen-4; VLA-4) 又は CD49d/CD29 として知られており、単球、リンパ球、好酸球、及び好塩基球に発現しており、これら全ては様々な炎症性の不全における鍵となる修飾因子である (Helmer, M. Ann. Rev. Immunol., 8: 365 (1990))。 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンは、血管細胞接着分子-1 (vascular cell adhesion molecular-1; VCAM-1) に対する受容体として働いており、また細胞外蛋白質のフィブロネクチン (FN) に対しても同様に受容体として働いている (Elices, et al., Cell, 60: 577 (1990))。

近年、 $\alpha 4 \beta 1$ /VCAM-1 によって介在される接着の選択的な阻害が、自己免疫及びアレルギー性炎症疾患治療の解決手段となり得ることが、以下に示すような研究により証明されている。

すなわち、抗炎症効果及び疾患の進展の遅延が、 $\alpha 4 \beta 1$ /VCAM-1 の経路を封鎖するモノクローナル抗体を用いた in vivo 実験で証明されたこと (Lobb

et al., J. Clin. Invest., 94: 1722-28 (1994))、モルモットを用いた肺の炎症モデルにおいて、抗- $\alpha 4$ 抗体は抗原惹起された気道の過敏性及び気道内肺胞分泌液中への白血球の集積の双方を抑制したこと (Pretolani, et al., J. Exp. Med., 180: 795 (1994))、 $\alpha 4$ あるいはVCAM-1抗体は、抗原惹起モデルでマウス気道への好酸球浸潤を抑制したこと (Nakajima et al., J. Exp. Med., 179: 1145 (1994))、 $\alpha 4$ あるいはVCAM-1モノクローナル抗体処理により、マウス、サルでの遅発型皮膚過敏性反応の発症の遅延あるいは抑制されたこと (Chisholm et al., Eur. J. Immunol., 179: 1145 (1994); Silber et al., J. Clin. Invest., 93: 1554 (1993); 特異的な免疫抑制作用に起因した (付随した) 心臓移植の拒絶反応モデル (Isobe et al., J. Immunol., 153: 5810 (1994); マウスにおける骨髄移植後の移植片対宿主疾患 (Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 10494 (1993)) ; 及びラットあるいはマウスにおける実験自己免疫性脳脊髄炎 (Yednock, et al., Nature., 356: 63 (1992); Baron, et al., J. Exp. Med., 177: 57 (1993)) 等が報告されている。

また、合理的薬物設計 (Rational Drug Design) で、ヒトの2つのN-末端領域をヒトIgG1の共通部分に融合した可溶性VCAM-免疫グロブリン (Ig) を製造し、非肥満性糖尿病マウスを用いたインビボ (in vivo) モデルにこの融合蛋白質を投与したところ、糖尿病の発症が大きく遅延したこと (significantly delays the onset of adoptively transferred autoimmune diabetes in nonobese mice (Jakubowski et al., J. Immunol., 155: 938 (1995)、さらに外のアプローチとして、VCAM-1フラグメントの三次元結晶構造を用い、VCAM-1のドメイン-1にある $\alpha 4$ インテグリンの結合ループ部分をミミックして環状ペプチド拮抗剤を合成したところ、合成VCAM-1ペプチドのCQIDSPCは、VLA-4を発現している細胞が精製したVCAM-1に接着するのを阻害できたこと (Wang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 5714 (1995)) 等の報告もある。

さらに他の戦略として、 $\alpha 4 \beta 1$ がその対応する受容体、すなわち接合切片-1 (connecting segment-1; CS-1) 部分を含むフィブロネクチンの接合領域のどちらか一方に結合するのを妨げること (E. A. Wayner, J. Cell. Biol., 116; 489 (1992))、合成CS-1テトラペプチド (フェニル酢酸-Leu-Asp-Phe-d-Pro-amide) は、*in vitro*でVLA-4媒介の白血球接着を阻害しウサギの心臓移植における冠状動脈疾患の促進を減少させること (Molossi et al., J. Clin. Invest., 95; 2601 (1995)) 等が報告されている。

他方、*in vitro*でVLA-4阻害活性を示す化合物についても幾つか報告されている (米国特許第5, 821, 231号明細書、WO 96/22966号公報、WO 97/03094号公報、WO 98/04247号公報及びWO 98/04913号公報)。

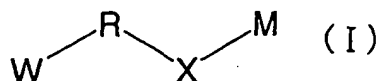
しかしながら、経口投与で十分な有効性を示し临床上の有用性が高い薬剤は未だ見出されていない。

本発明は、VLA-4に対する選択的阻害剤であって、経口投与で有効性を示し、長期投与可能な医薬を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者らは、斯かる実状に鑑み、低分子且つ非ペプチド性の化合物について検討したところ、下記一般式 (I) で表される化合物が、細胞接着分子がVLA-4に結合するのを選択的に阻害し、白血球の漂流及び接着により媒介される各種疾患の予防及び／又は治療に有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、下記の一般式 (I)



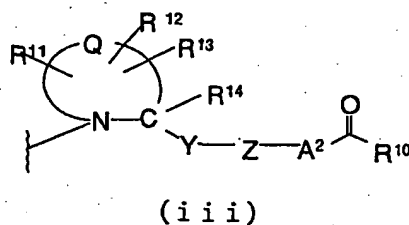
[式中、Wは $\text{W}^{\text{A}}-\text{A}^{\text{I}}-\text{W}^{\text{B}}-$

(ここで、 W^{A} は置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよい一価のヘテロ環基を示し、 A^{I} は $-\text{NR}^{\text{I}}-$ 、単結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{I}}-$ 、置換基を有してもよいビニレン基、エチニレン基、 $-\text{CR}^{\text{Ia}}\text{R}^{\text{Ib}}-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Ia}}=\text{CR}^{\text{Ib}}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{I}}-$ 又は $-\text{CR}^{\text{Ia}}=\text{CR}^{\text{Ib}}-\text{C}(\text{O})-$ (ここで、 R^{I} は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^{Ia} 及び R^{Ib} はそれぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基を示す)を示し、 W^{B} は置換基を有してもよいアリーレン基又は置換基を有してもよい二価のヘテロ環基を示す)を示し、

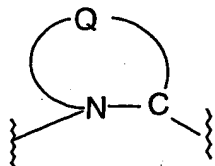
R は単結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、アルケニレン基又は $-(\text{CH}_2)_n-$ (ここで、 n は1又は2を示す)を示し、

X は $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}(\text{O})_2-$ を示し、

M は次式(iii)、(iv)又は(v)：



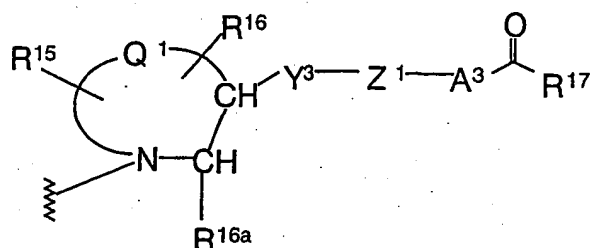
(ここで、



は、二価の4-、5-、6-又は7-員環のヘテロ環基(窒素原子は X に結合することを示し、 Q は炭素原子、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を示す)を示

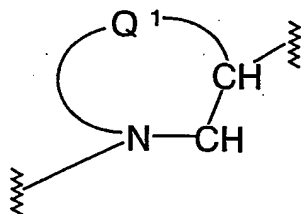
し、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、置換基を有してもよいモノ若しくはジアルキルアミノカルボニル基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいモノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいシクロアルキルアミノ基、置換基を有してもよいアルキルスルフォニルアミノ基、置換基を有してもよいアリールスルフォニルアミノ基、置換基を有してもよいアリールオキシ基、置換基を有してもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有してもよいベンジルオキシ基、置換基を有してもよいアルキルチオ基、置換基を有してもよいシクロアルキルチオ基、置換基を有してもよいアリールチオ基、置換基を有してもよいアルキルスルフォニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルスルフォニル基、置換基を有してもよいアリールスルフォニル基を示すか、或いは R^{11} と R^{12} 又は R^{12} と R^{13} が一緒になって $R^{11} \sim R^{13}$ が結合しているヘテロ環基を構成している原子と共に、3～7員環の環状炭化水素又はヘテロ環（該環上には水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルアミノ基、ベンジルオキシ基及びヘテロアリール基から選ばれる置換基を1～3個有してもよい）を形成してもよく、 R^{14} は水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、Yは単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 又は1～12個の炭素原子から形成される直鎖状若しくは分枝鎖状の二価の脂肪族炭化水素基であって、該脂肪族炭化水素基は3～6個の炭素原子からなるスピロ環を有してもよく、1個又はそれ以上の炭素原子が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-NY^1-$ （ここで、 Y^1 は水素原子又は低級アルキル基を示す）に置き換わっていてもよく、Zは置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基又は置換基を有してもよいシクロアルキレン基を示し、 A^2 は単結合、アルケニレン基、アルキニレン基、 $-$

$(\text{CH}_2)_t$ —又は $-\text{O}(\text{CH}_2)_v-$ （ここで、 t は1、2又は3を示し、 v は0、1、2又は3を示す）を示し、 R^{10} は水酸基又は低級アルコキシ基を示す）、



(iv)

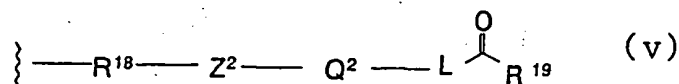
（ここで、



(iv-a)

は二価の4-、5-、6-又は7-員環のヘテロ環基（ここで、窒素原子はXと結合することを示し、 Q^1 は炭素原子、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を示す）を示し、 R^{15} 及び R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有してもよいアルキル基又はアルコキシ基を示し、 R^{16a} は水素原子又は置換基を有してもよいアルキル基を示し、 Y^3 は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_f\text{O}-$ 又は $-\text{NY}^4-$ （ここで、 f は1、2又は3を示し、 Y^4 は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、 Z^1 は置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基又は置換基を有してもよいシクロアルキレン基を示し、 A^3 は単結合、アルケニレン基、アルキニレン基又は $-(\text{CH}_2)_e-$ （ここで、 e は1、2又は3を示す）を示し、 R^{17} は

水酸基又は低級アルコキシ基を示す)、



(ここで、 R^{18} は $\text{---NR}^{20}\text{---}$ (ここで、 R^{20} は水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリアル基、置換基を有してもよいベンジル基、置換基を有してもよい低級アルケニル基又は置換基を有してもよいアルキニル基を示す) を示し、 Z^2 は1~12個の炭素原子から形成される直鎖状若しくは分枝鎖状の二価の脂肪族炭化水素基であって、該脂肪族炭化水素基は3~6個の炭素原子からなるスピロ環を有してもよく、1個又はそれ以上の炭素原子が3~8個の炭素原子からなる二価のシクロアルキレン基に置き換わってもよく、1個又はそれ以上の炭素原子が ---O--- 、 ---S--- 、 $\text{---S(O)}_2\text{---}$ 、 ---C(O)--- 又は $\text{---NR}^{21}\text{---}$ (ここで、 R^{21} は水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示す) に置き換わってもよく、 Q^2 は単結合、置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基又は置換基を有してもよいシクロアルキレン基を示し、 L は単結合、置換基を有してもよい低級アルキレン基又は置換基を有してもよい低級アルケニレン基を示し、 R^{19} は水酸基又は低級アルコキシ基を示す) を示す。]

で表される化合物又はその塩及びこれを含有する医薬を提供するものである。

また、本発明は、製薬学的に許容される担体と当該化合物又はその塩を含有する医薬、組成物を提供するものである。

また、本発明は、医薬を製造するための当該化合物又はその塩の使用を提供するものである。

また、本発明は、当該化合物又はその塩を投与することを特徴とする細胞接着に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物は上記式 (I) で表されるが、式中のアルキル基とは、炭素数 1～12、好ましくは 1～8 の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、第三ブチル基、ペンチル基、ヘプチル基及びオクチル基等が挙げられる。

低級アルキル基とは、炭素数 1～8、好ましくは 1～6 の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、第三級ブチル基及びペンチル基等が挙げられる。

アルキレン基とは、前記のアルキル基から形成される二価の基で、例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、ノルマルブチレン基、イソブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基、ヘプチレン基及びオクチレン基等が挙げられる。

アルケニル基とは、炭素数 2～12、好ましくは 2～8 の直鎖状又は分枝鎖状で、少なくとも 1 つの二重結合を含む不飽和炭化水素からなる基を示し、例えばビニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、1-イソブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘプテニル基及び1-オクテニル基等が挙げられる。

アルケニレン基とは、前記のアルケニル基から形成される二価の基で、例えばビニレン基、プロペニレン基、イソプロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ビニレン基、1-イソブテニレン基、1-ペンテニレン基、1-ヘプテニレン基及び1-オクテニレン基等が挙げられる。

アルキニル基とは、炭素数 2～12 好ましくは 2～8 の直鎖状又は分枝鎖状で、1 つの三重結合を含む不飽和炭化水素からなる基を示し、例えばエチニル基、プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-

ヘプチニル基及び1-オクチニル基等が挙げられる。

アルキニレン基とは、前記のアルキニル基から形成される二価の基で、例えばエチニレン基、プロピニレン基、1-ブチニレン基、2-ブチニレン基、1-ペンチニレン基、1-ヘプチニレン基及び1-オクチニレン基等が挙げられる。

シクロアルキル基とは、炭素数3~10、好ましくは3~6の環状アルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基等が挙げられる。

シクロアルキレン基とは、前記のシクロアルキル基から形成される二価の基で、その場合のシクロアルキル基は前記の通りであり、例えばシクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基及びシクロヘキシレン基等が挙げられる。

脂肪族炭化水素基とは炭素数1~18、好ましくは1~12で構成される直鎖状、分枝状若しくは環状の炭化水素基であって、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はこれらの基が組み合わさって形成される基を示し、エチル基、プロピル基、プロピニル基、2, 4-ヘプタジエニル基等が挙げられる。

アリール基とは、炭素数6~18、好ましくは6~10の単環又は縮合環の芳香族炭化水素基を示し、例えばフェニル基及びナフチル基等が挙げられる。

アリーレン基とは、前記のアリール基から形成される二価の基で、例えばフェニレン基及びナフチレン基等が挙げられる。

環状炭化水素基とは、3~7の炭素原子で構成される飽和若しくは不飽和（芳香族を含む）の単環性の基を示し、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、ベンゼン等が挙げられる。

ヘテロアリール基とは、環を構成する原子が5~18で少なくとも1個の酸素、窒素、硫黄原子が環の構成原子である単環又は縮合環の芳香族ヘテロ環から

形成される一価の基を示し、好ましくは原子数5から14の芳香族ヘテロ環の基であり、単環性の芳香族ヘテロ環として、例えばピロール、2H-ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、2H-ピラン、4H-ピラン等が挙げられ、縮合環の芳香族ヘテロ環のうち二環性の芳香族ヘテロ環として例えばインドール、インドリジン、イソインドール、1H-インダゾール、2H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾピラン、ベンゾ[b]チオフェン、2,3-ベンゾフラン、3,4-ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン、3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、3H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、3H-ピロロ[3,2-c]ピリジン、3H-ピロロ[3,2-b]ピリジン、ジヒドロピロロ[2,3-b]ピリジン、ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン、ジヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン、ジヒドロピロロ[3,2-b]ピリジン、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン、オキサゾロ[5,4-c]ピリジン、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン、チアゾロ[4,5-b]ピリジン、チアゾロ[4,5-c]ピリジン、チアゾロ[5,4-c]ピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン、ピリド[1,2-a]ピリミジン等が挙げられ、三環性の芳香族ヘテロ環として例えばカルバゾール、カルボリン、フェノキサジン、キサンテン、キサントン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン等が挙げられる。

ヘテロアリーレン基とは、前記のヘテロアリール基から形成される二価の基である。

ヘテロ環基とは、環を構成する原子が5～18、好ましくは5～14で、少なくとも1個の酸素、窒素、硫黄原子が環の構成原子である単環又は縮合環の脂肪族又は芳香族ヘテロ環から形成される基を示し、芳香族ヘテロ環基は前記のヘテロアリール基で示した通りであり、脂肪族ヘテロ環基としては、例えばピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、インドリン、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、チアゾリジン、チアゾリン、オキサゾリン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、イソキサゾリン、ピペリジン、モルフォリン、チアモルフォリン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロベンゾイミダゾール、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾチオフェン、テトラヒドロベンゾチアゾール、テトラヒドロベンゾキサゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキナゾリン等から形成される基が挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ノルマルブトキシ基、イソブチルオキシ基、第三級ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基及びオクチルオキシ基等が挙げられる。

低級アルコキシ基とは、炭素数1～8、好ましくは1～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ノルマルブトキシ基、イソブチルオキシ基、第三級ブトキシ基、ペンチルオキシ基及びヘキシルオキシ基等が挙げられる。

アリールオキシ基としては、例えばフェノキシ基及びナフチルオキシ基等が挙げられる。

ヘテロアリールオキシ基としては、例えばピリジルオキシ基、インドールオキシ基等が挙げられる。

アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロルチオ基、ノルマルブチルチオ基、イソブチルチオ基、第三級ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、ヘプチルチオ基及びオクチルチオ基等が挙げられる。

シクロアルキルチオ基としては、例えばシクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基及びシクロオクチルチオ基等が挙げられる。

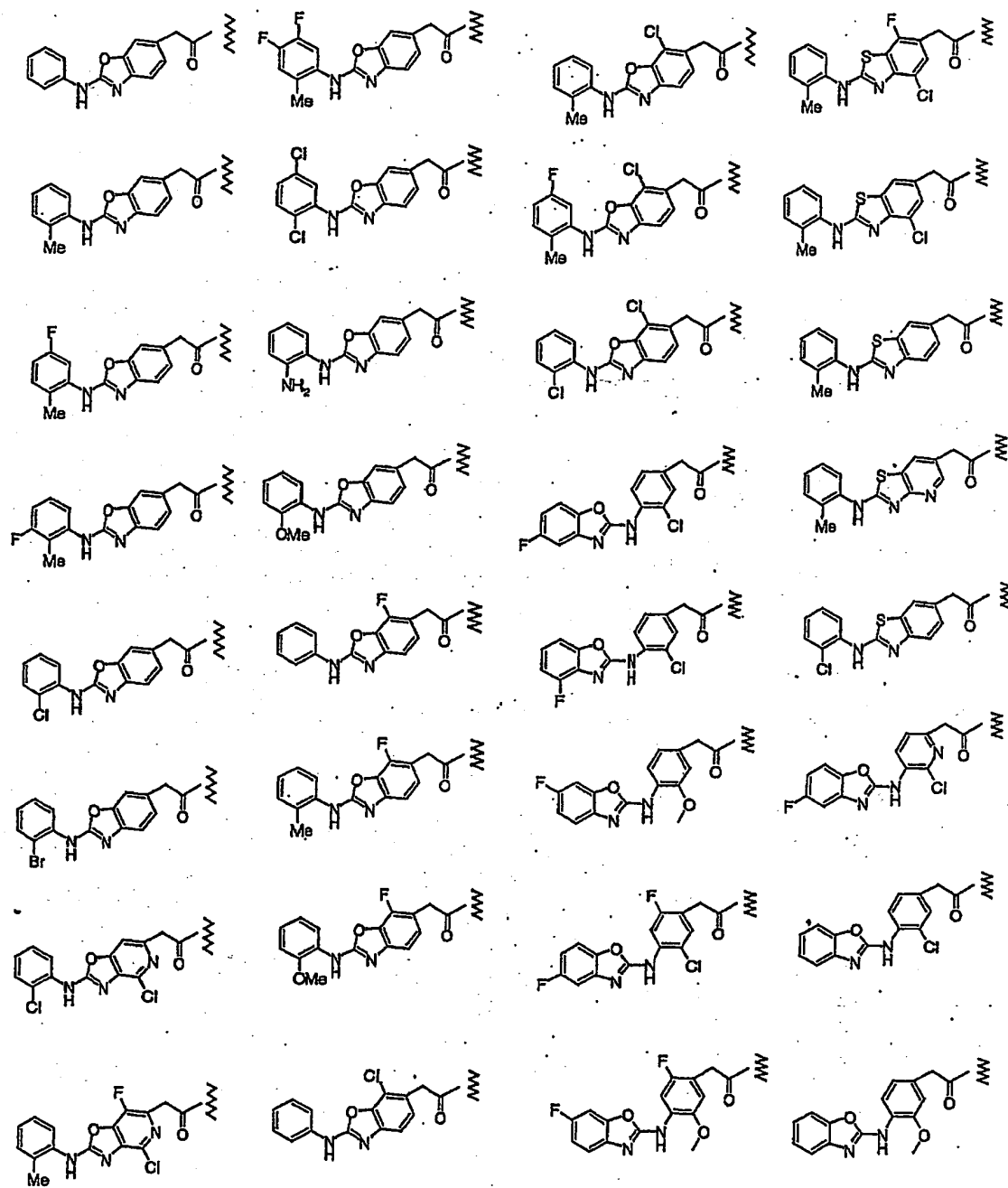
アリールチオ基としては、例えばフェニルチオ基及びナフチルチオ基等が挙げられる。

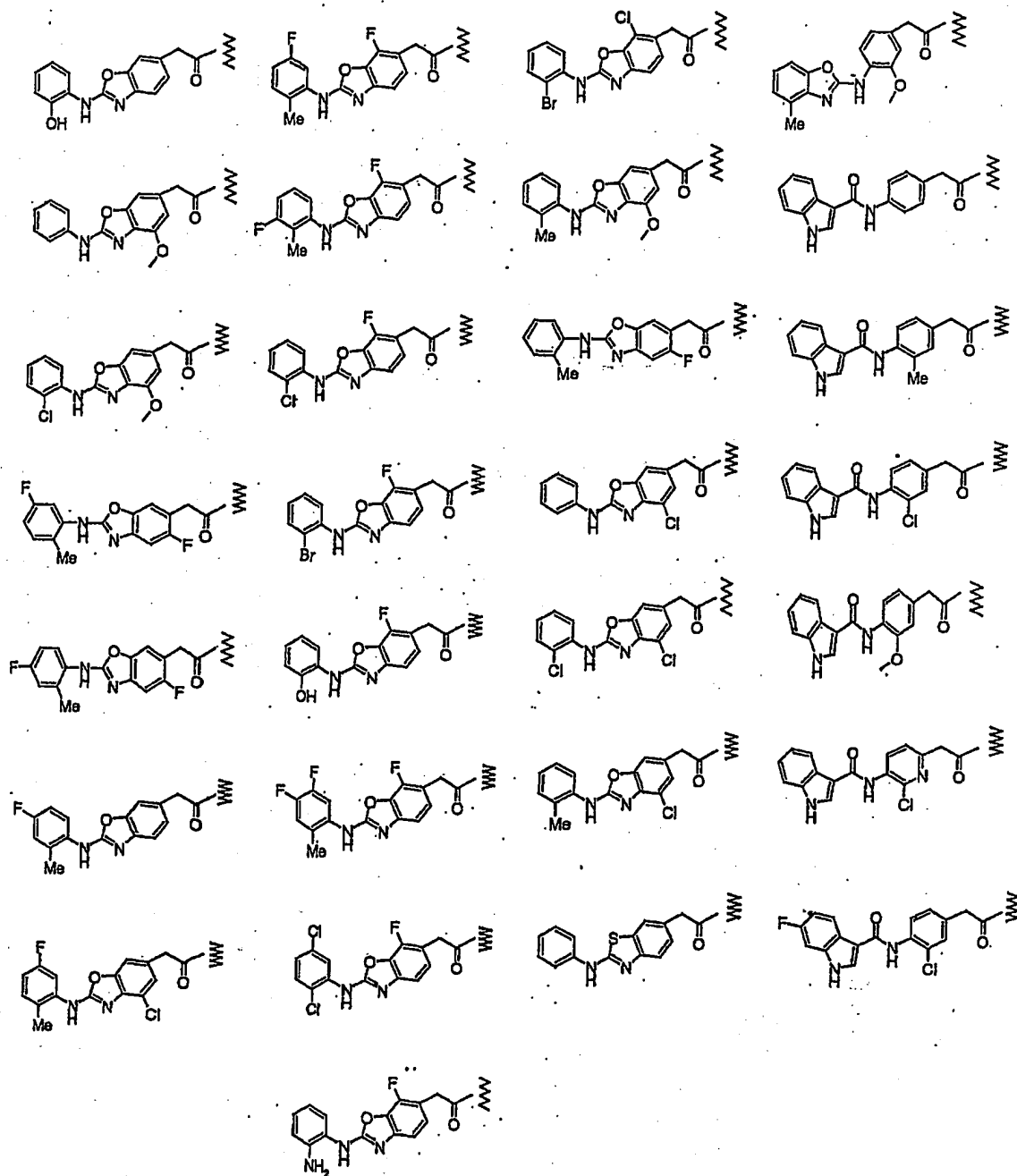
アルキルスルフォニル基としては、例えばメチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ノルマルブチルスルフォニル基、イソブチルスルフォニル基、第三級ブチルスルフォニル基、ペンチルスルフォニル基、ヘキシルスルフォニル基、ヘプチルスルフォニル基及びオクチルスルフォニル基等が挙げられる。

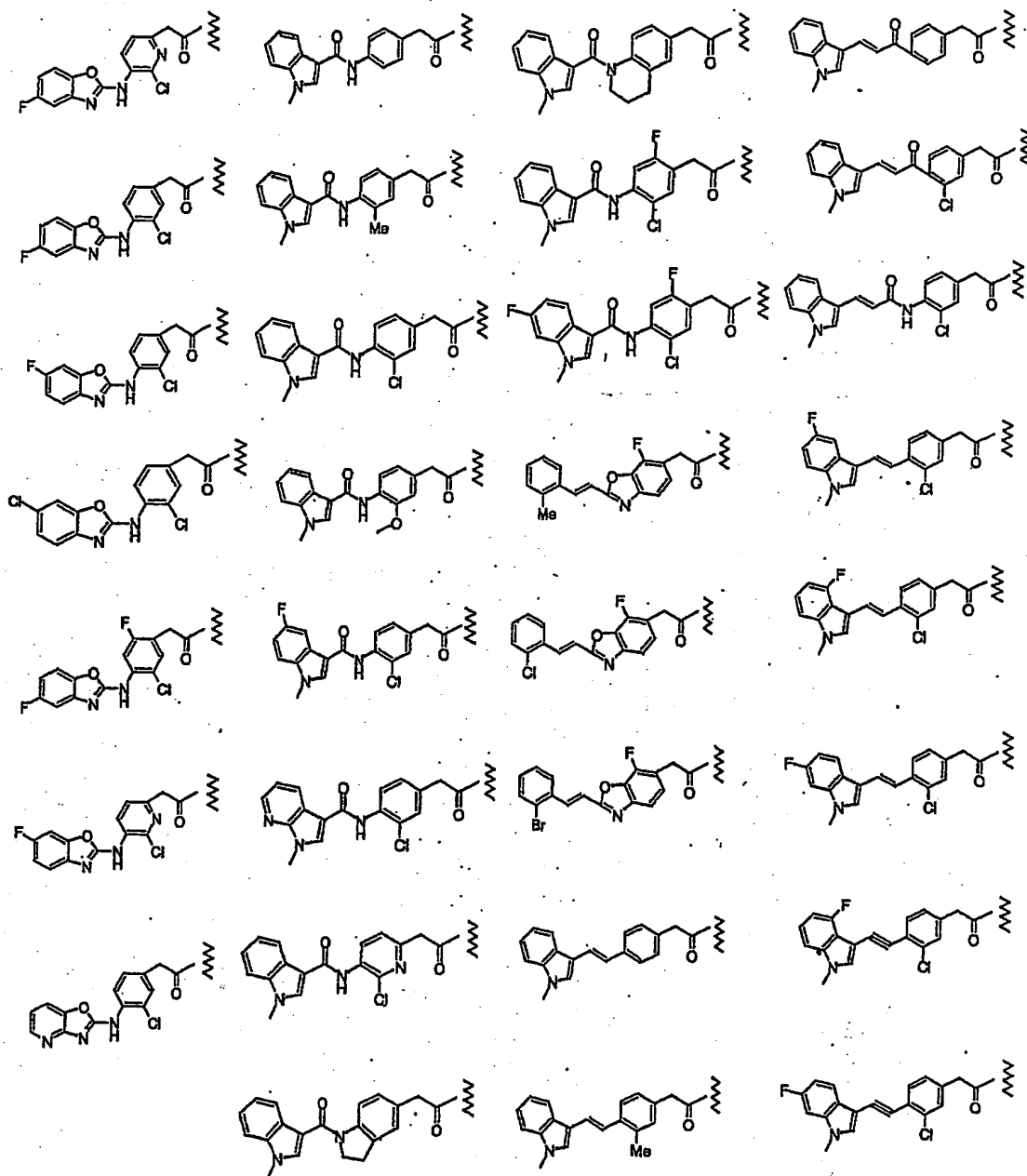
シクロアルキルスルフォニル基としては、例えばシクロプロピルスルフォニル基、シクロブチルスルフォニル基、シクロペンチルスルフォニル基、シクロヘキシルスルフォニル基及びシクロオクチルスルフォニル基等が挙げられる。

アリールスルフォニル基としては、例えばフェニルスルフォニル基及びナフチルスルフォニル基等が挙げられる。

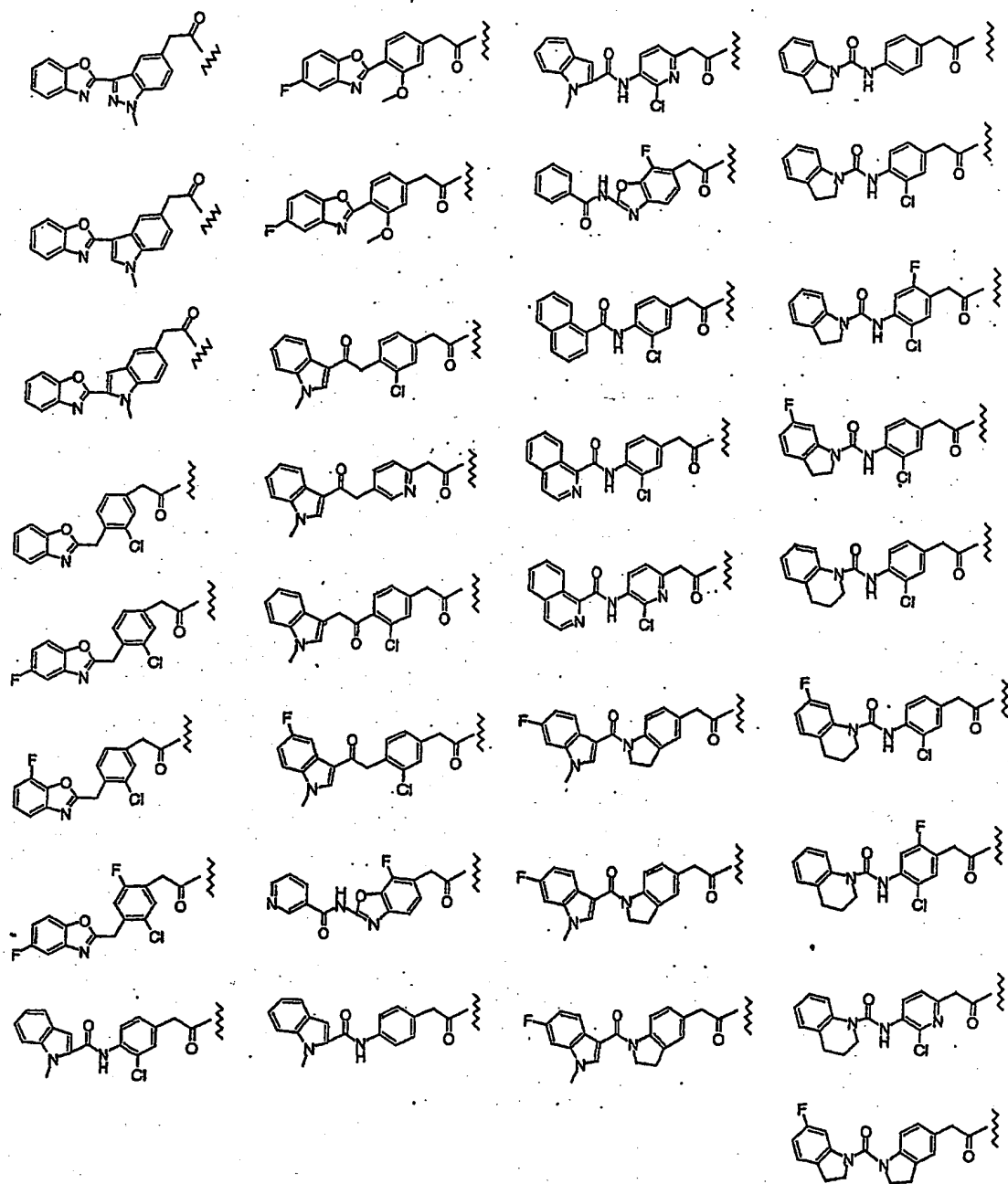
式 (I) 中の「W-R-X-」の具体例を以下に示す。

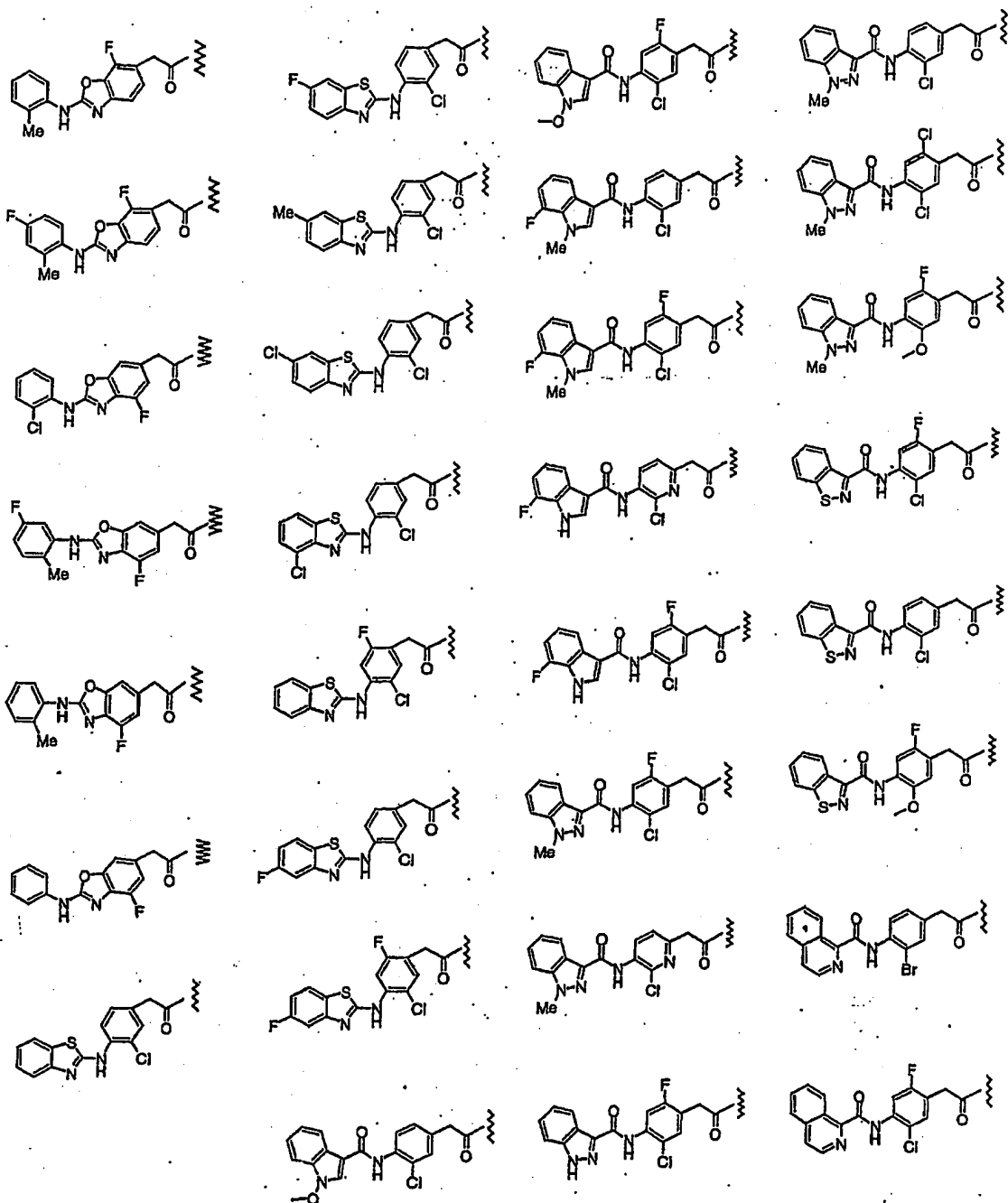












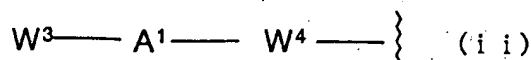
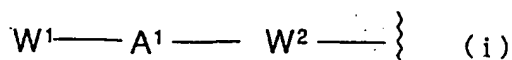
式 (I) で表される化合物中、Wは式 $W^A-A^1-W^B$ を示す。

ここで W^A は、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよい一価のヘテロ環基を示すが、ここでいうアリール基としては前記の通りであり、特にフェニル基が好ましく、ヘテロ環基としてはピリジン、チアゾール、ピリミジン、ピロール、インドール、イソキノリン、キノリン、インドリン、テトラヒドロキノリン、インダゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール等から形成される一価の基が好ましい。また、該アリール基及びヘテロ環基に置換し得る基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基等が挙げられ、これらは1又は複数が置換してもよい。

また、 W^B は、置換基を有してもよいアリーレン基又は置換基を有してもよい二価のヘテロ環基を示すが、ここでいうアリーレン基としては前記の通りであり、特にフェニレン基が好ましく、ヘテロ環基としてはピリジン、チアゾール、ピリミジン、ピロール、インドール、イソキノリン、キノリン、インドリン、テトラヒドロキノリン、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール等から形成される二価の基が好ましい。また、該アリーレン基及びヘテロ環に置換し得る基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基等が挙げられ、これらは1又は複数が置換してもよい。

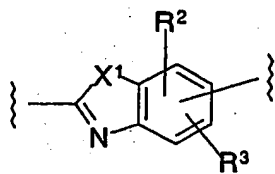
また、 A^1 は $-NR^1-$ 、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^1-$ 、置換基を有してもよいビニレン基、エチニレン基、 $-CR^{1a}R^{1b}-O-$ 、 $-CR^{1a}=CR^{1b}-C(O)NR^1-$ 又は $-CR^{1a}=CR^{1b}-C(O)-$ (ここで、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基を示す) を示すが、このうち単結合、 $-NH-$ 及び $-C(O)NH-$ が好ましい。

更に式 $W^A-A^1-W^B$ は、次式 (i) 又は (ii) である場合が好ましい。

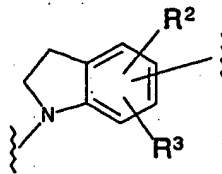


式 (i) において、 W^1 は置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよい一価のヘテロ環基を示し、前記 W^4 で示したものが好ましいが、特にフェニル基、ピリジル基、インドリル基、イソキノリニル基、インドリニル基、テトラヒドロキノリニル基、ベンゾキサゾリル基又は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子等で置換されたフェニル基、ピリジル基、インドリル基、イソキノリニル基、インドリニル基、テトラヒドロキノリニル基、インダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル若しくはベンゾオキサゾリル基等が好ましい。

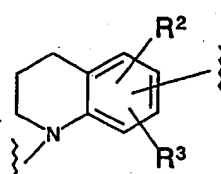
W^2 は置換基を有してもよい二価の二環性のヘテロ環基を示し、特に次式 (i-a), (i-b) 又は (i-c) で示されるものが好ましい。



(i-a)



(i-b)



(i-c)

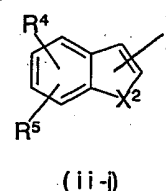
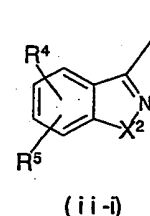
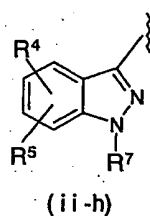
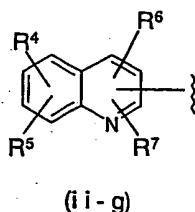
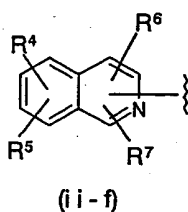
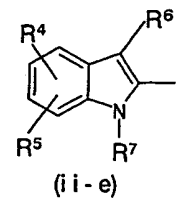
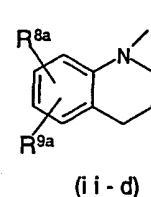
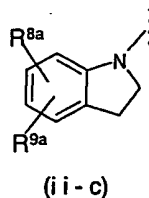
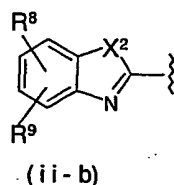
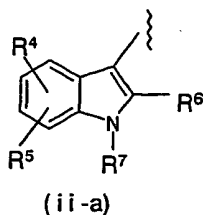
式中、 X^1 は酸素原子又は硫黄原子を示し、特に酸素原子が好ましい。

また、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基又はアミノ基を示し、このうち水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基が好ましい。

斯かる式 (i-a), (i-b) 及び (i-c) における右側の結合は R と結合するのが好ましく、該結合は、式 (i-a), (i-b) 及び (i-c) にお

ける窒素原子に対してベンゼン環上のパラ位でRと結合する場合は好ましい。

式(ii)において、W³は置換基を有してもよい一価の二環性のヘテロ環基を示し、次式(ii-a)～(ii-j)で示されるものが好ましい。



式中、X²としては酸素原子又は硫黄原子を示し、特に酸素原子が好ましい。

また、R⁴、R⁵、R⁸、R⁹、R^{8a}、R^{9a}はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基又はアミノ基を示し、このうち水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基が好ましい。

これらのなかでは、式(ii-a)、(ii-b)、(ii-h)又は(ii-i)が特に好ましい。

W⁴は置換基を有してもよいアリーレン基又は置換基を有してもよい二価の単環性のヘテロ環基を示し、好ましくはフェニレン基、ピリジレン基又は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子等で置換されたフェニレン基若しくはピリジレン基等が挙げられる。

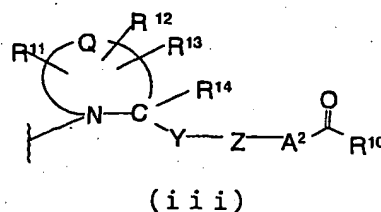
該フェニレン基、ピリジレン基に結合するA'とR'はパラ配位が好ましい。

また、Rは単結合、-NH-、-OCH₂-、アルケニレン基又は-(CH₂)_n-（ここで、nは1又は2を示す）を示すが、特に-CH₂-が好ましい。

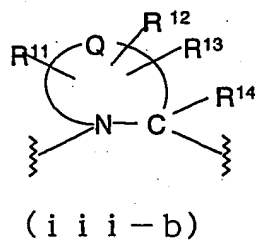
Xは-C(O)-、-CH₂-又は-S(O)₂-を示すが、特に-C(O)-が好ましい。

式(I)で表される化合物中、Mは次式(iii)、(iv)又は(v)を示す。

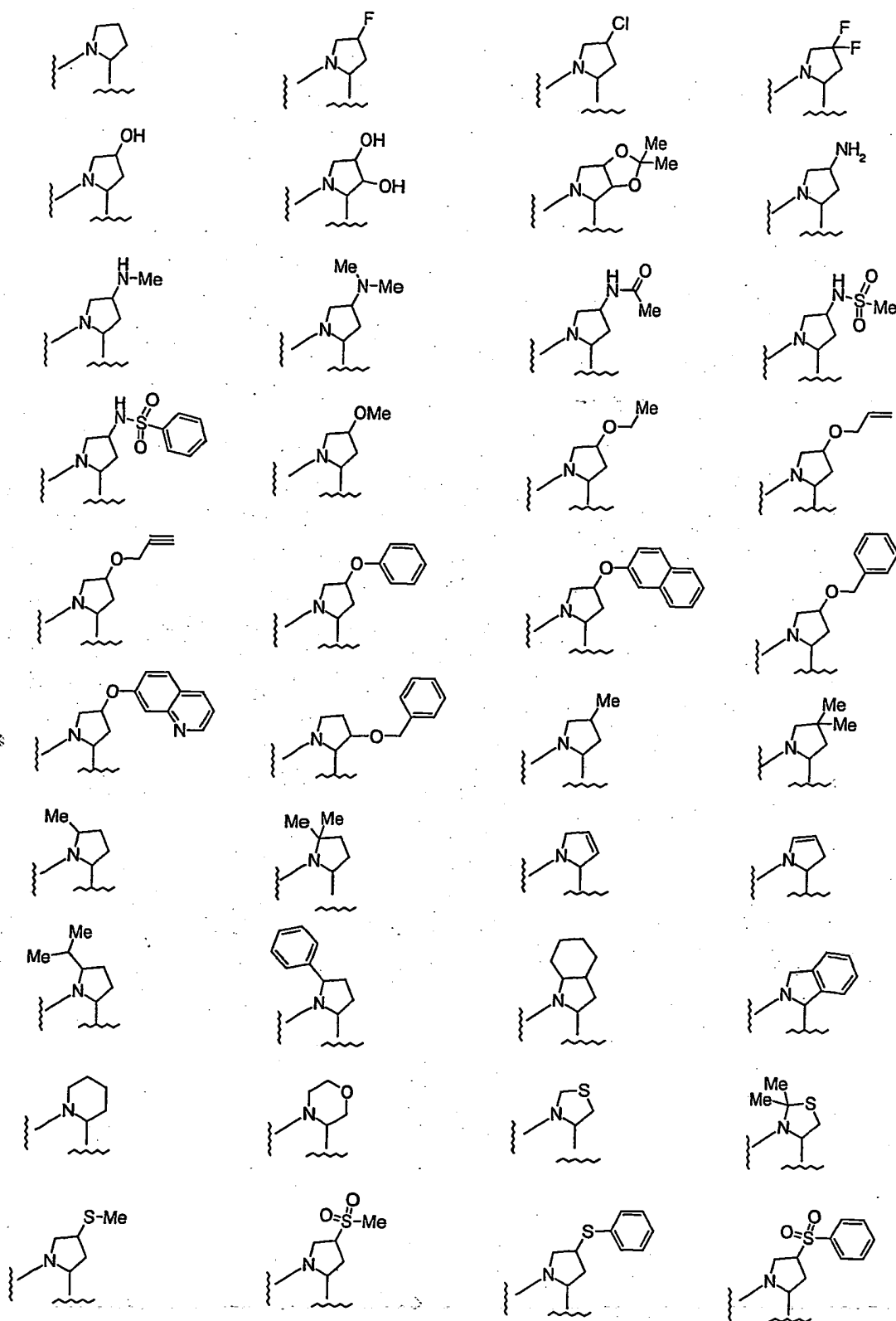
式(iii) :

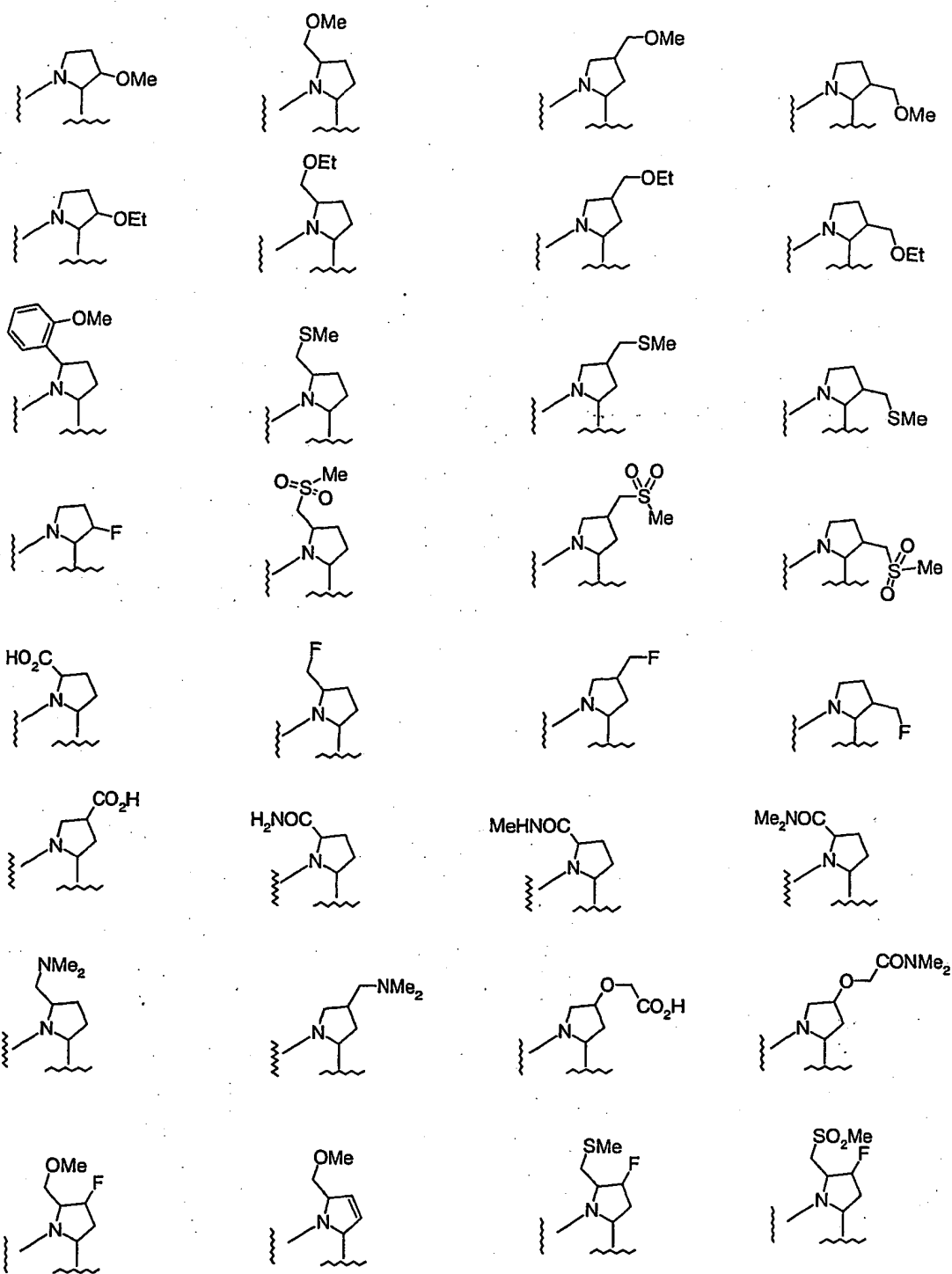


式(iii)中の式(iii-b)部分

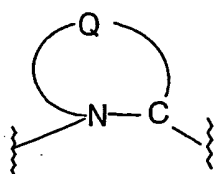


の具体例を以下に示す。





ここで、



(iii-a)

は、二価の4-、5-、6-又は7-員環のヘテロ環基を示すが、Qが炭素原子、酸素原子又は窒素原子である5又は6員のヘテロ環基が好ましく、特にピロリジン環から形成される二価の基が好ましい。

ここで、ピロリジン環から形成される二価の基の場合の $-Y-Z-A^2-C(O)-R^{10}$ 基が結合する2位の絶対配位は、天然型のL-プロリンと同一の配位が最も好ましい。

また、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、置換基を有してもよいモノ若しくはジアルキルアミノカルボニル基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいモノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいシクロアルキルアミノ基、置換基を有してもよいアルキルスルフォニルアミノ基、置換基を有してもよいアリールスルフォニルアミノ基、置換基を有してもよいアリールオキシ基、置換基を有してもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有してもよいベンジルオキシ基、置換基を有してもよいアルキルチオ基、置換基を有してもよいシクロアルキルチオ基、置換基を有してもよいアリールチオ基、置換基を有してもよいアルキルスルフォニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルスルフォニル基、置換基を有してもよいアリールスルフォニル基を示すか、或いは R^{11} と R^{12} 又は R^{12} と R^{13} が一緒になって $R^{11} \sim R^{13}$ が結合しているヘテロ環基を構成している原子と共に3～7員環の環状炭化水素又はヘテロ環（該環上には水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキ

シ基、アルキルアミノ基、ベンジルオキシ基及びヘテロアリール基から選ばれる置換基を1～3個有してもよい)を形成してもよいことを示す。

ここで、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基及びアルコキシ基としては前記した通りであり、モノ若しくはジアルキルアミノ基としては、例えばモノメチルアミノ基、モノエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられ、シクロアルキルアミノ基としては、例えばシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基等が挙げられ、アルキルスルフォニルアミノ基としては、例えばメタンスルフォニルアミノ基、トリフルオロメタンスルフォニルアミノ基、エタンスルフォニルアミノ基等が挙げられ、アリールスルフォニルアミノ基としては、例えばベンゼンスルフォニルアミノ基、ナフチルスルフォニルアミノ基等が挙げられる。また、斯かる基に置換し得る基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基、アシルアミノ基、アルキルアミノ基等が挙げられる。

また、 R^{11} と R^{12} 又は R^{12} と R^{13} が一緒になって $R^{11} \sim R^{13}$ が結合しているヘテロ環基を構成している原子と共に3～7員環の環状炭化水素又はヘテロ環を形成する場合としては、例えばジヒドロインドール環、テトラヒドロインドール環、イソインドリン環、テトラヒドロイソキノリン環等を形成する場合が挙げられる。

斯かる R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} としては、いずれかが水酸基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアルキル基又はハロゲン原子である場合が好ましい。特にメトキシ基、メトキシメチル基、フッ素原子が好ましい。

R^{14} は水素原子又は置換基を有してもよいアルキル基を示すが、これらの中では、水素原子又はメチル基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

また、式(i i i)中のYは単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 又は1～12個の炭素原子から形成される直鎖状若しくは分枝鎖状の二価の脂肪族炭化水素基であって、該脂肪族炭化水素基は3～6個の炭素原子からなるスピロ環を

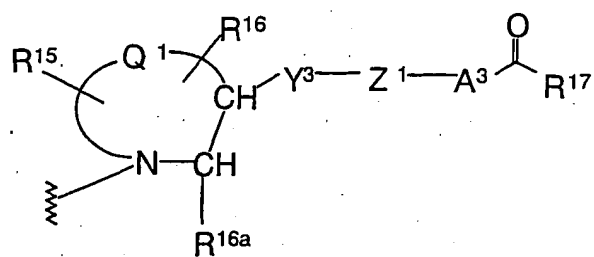
有してもよく、1個又はそれ以上の炭素原子が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-NY^1-$ （ここで、 Y^1 は水素原子又は低級アルキル基を示す）に置き換わっていてもよいことを示すが、ここで、1～12個の炭素原子から形成される直鎖状若しくは分枝の二価の脂肪族炭化水素基としては、例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、2,2-ジメチルブチレン基、3,3-ジメチルペンチル基等が挙げられ、該脂肪族炭化水素基が3～6個の炭素原子からなるスピロ環を形成する場合の環としてはシクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

このうち、 Y としては、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2S(O)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 又は $-CH_2NY^1-$ が好ましく、特に $-CH_2O-$ が好ましい。

Z は置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基又は置換基を有してもよいシクロアルキレン基を示すが、ここで、アリーレン基、ヘテロアリーレン基及びシクロアルキレン基としては、前記した通りであり、これらに置換し得る基としては、例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基又はアルキルアミノ基等が挙げられる。斯かる Z としては、フェニレン基、ピリジレン基、シクロヘキシレン基が好ましく、特にシクロヘキシレン基が好ましい。ここで、 Z がシクロヘキシレン基である場合、かかるシクロヘキサン環に置換する基 $-Y-$ と基 $-A^2-$ との相対配位が1,4-トランス配位であるのが最も好ましい。

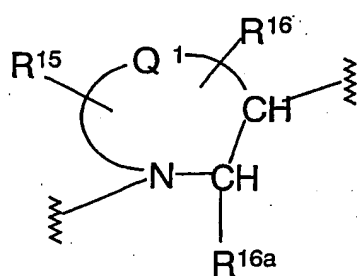
A^2 は単結合、アルケニレン基、アルキニレン基、 $-(CH_2)_t-$ 又は $-O(CH_2)_v-$ （ここで、 t は1、2又は3を示し、 v は0、1、2又は3を示す）を示すが、このうち単結合が特に好ましい。

式 (iv) :



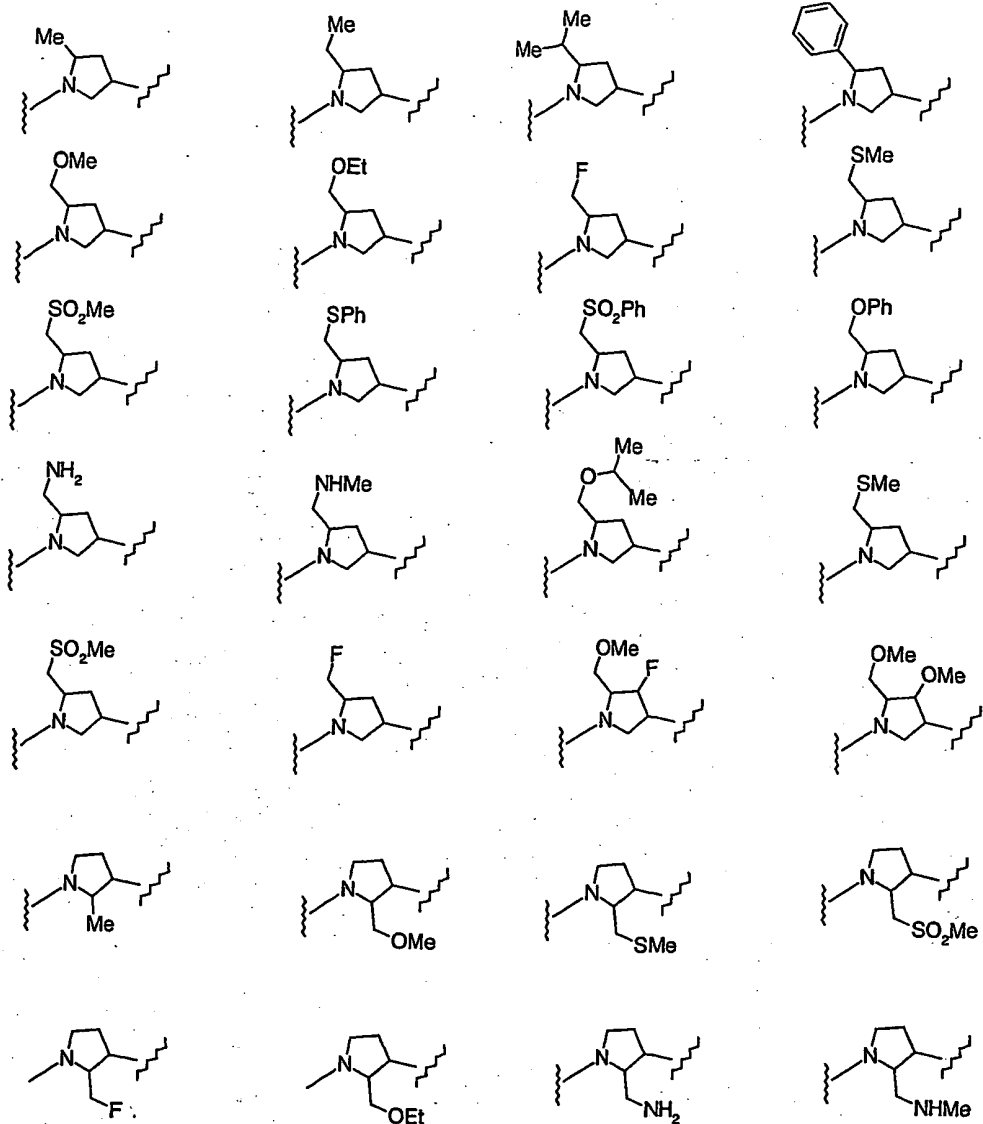
(iv)

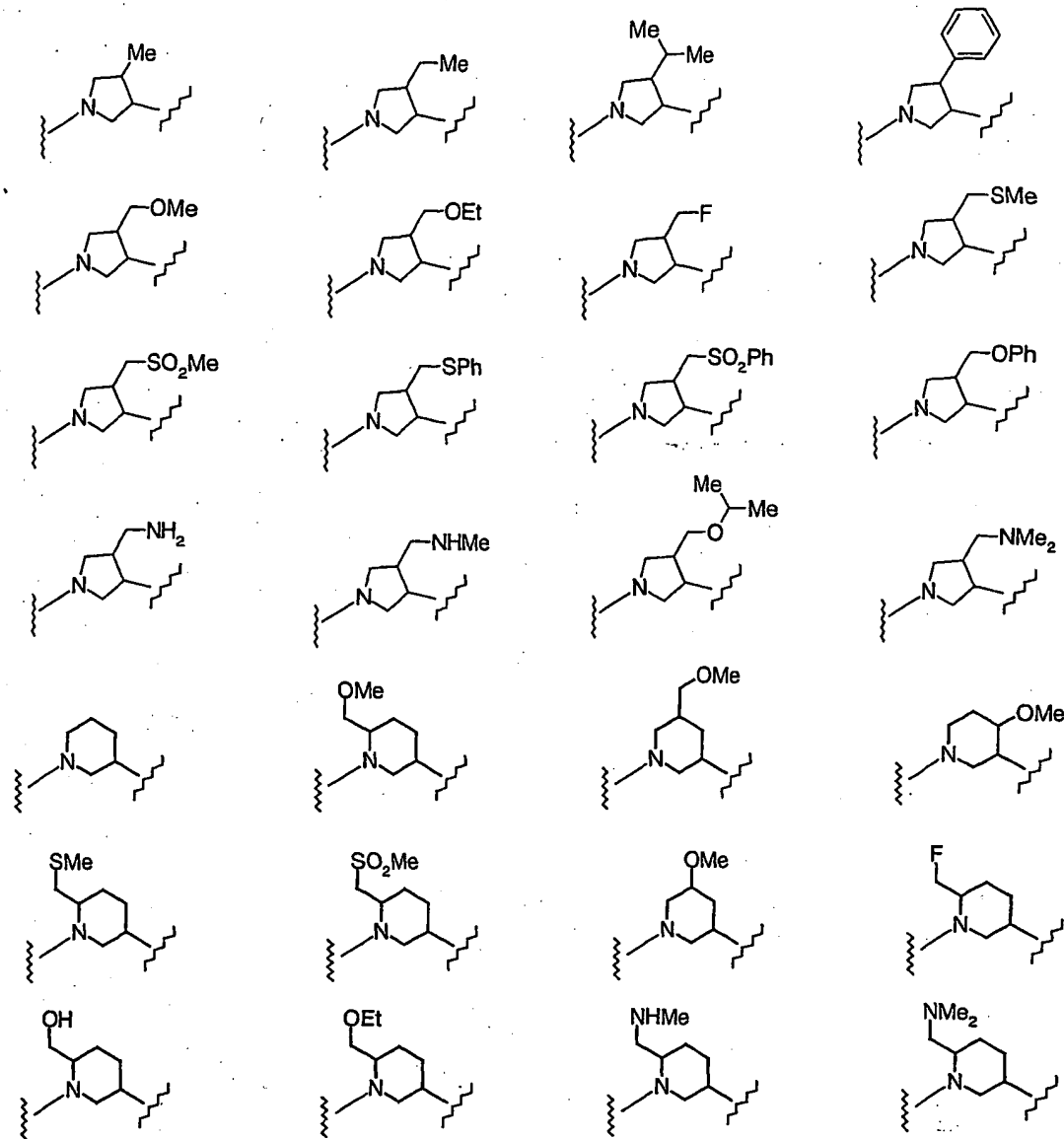
式 (iv) 中の式 (iv-b) 部分



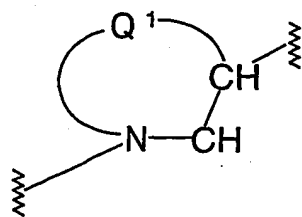
(iv-b)

の具体例を以下に示す。





ここで、



(iv-a)

は、二価の4-、5-、6-又は7-員環のヘテロ環基を示し、Q¹が炭素原子、酸素原子又は窒素原子である5又は6員のヘテロ環基が好ましく、特にピロリジン環から形成される二価の基が好ましい。

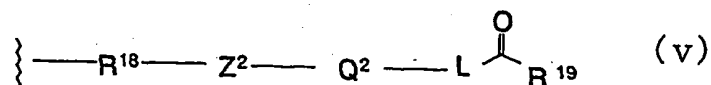
また、R¹⁵及びR¹⁶はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有してもよいアルキル基又はアルコキシ基を示すが、このうち、ハロゲン原子、置換基を有してもよいアルキル基又はアルコキシ基が好ましく、特にフッ素原子、メトキシ基、メトキシメチル基が好ましい。

Y³は-O-、-S-、-S(O)₂-、-(CH₂)_fO-又は-NY⁴-（ここで、fは1、2又は3を示し、Y⁴は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示すが、特に-O-又は-CH₂O-が好ましい。

Z¹は置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基又は置換基を有してもよいシクロアルキレン基を示すが、Zで示したものと同様のものが好ましい。

A³は単結合、アルケニレン基、アルキニレン基又は-(CH₂)_e-（ここで、eは1、2又は3を示す）を示すが、特に単結合が好ましい。

式 (v) :



ここで、R¹⁸は-NR²⁰-を示し、R²⁰は水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいベンジル基、置換基を有してもよい低級アルケニル基又は置換基を有してもよいアルキニル基を示す。ここでアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アルケニル基、アルキニル基は、前記で示した通りであり、これらに置換し得る基としては、例えばアルコキシ基、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基等が挙げられる。

R^{20} としては置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基が好ましく、特にメチル基、2-フルオロメチル基、アリル基、プロパルギル基が好ましい。

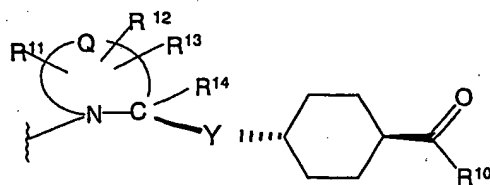
Z^2 は1～12個の炭素原子から形成される直鎖状若しくは分枝鎖状の二価の脂肪族炭化水素基であって、該脂肪族炭化水素基は3～6個の炭素原子からなるスピロ環を有してもよく、1個又はそれ以上の炭素原子が3～8個の炭素原子からなる二価のシクロアルキレン基に置き換わってもよく、1個又はそれ以上の炭素原子が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-NR^{21}-$ （ここで、 R^{21} は水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示す）に置き換わってもよいが、式(iii)のYで示したものと同様のものが好ましい。

Q^2 は単結合、置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基又は置換基を有してもよいシクロアルキレン基を示すが、Zで示したものと同様のものが好ましい。

Lは単結合、置換基を有してもよい低級アルキレン基又は置換基を有してもよい低級アルケニレン基を示すが、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基としては前記で示した通りであり、これに置換し得る基としては低級アルキル基、ハロゲン原子等が挙げられる。このうち単結合、低級アルケニレン基が好ましい。

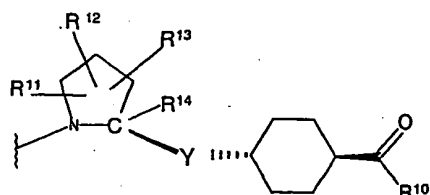
Mとしては、式(iii)または(iv)が好ましい。

式(iii)のZがシクロヘキシレン基、 A^2 が単結合の場合、次の式(iii-c)が好ましい。



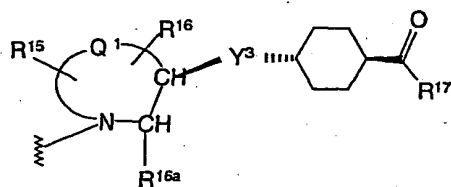
(iii-c)

特に式 (iii-d) が好ましい。



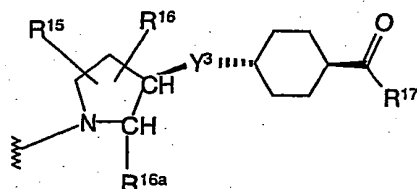
(iii-d)

式 (iv) の Z¹ がシクロヘキシレン基、A³ が単結合の場合、次の式 (iv-c) が好ましい。



(iv-c)

特に式 (iv-d) が好ましい。



(iv-d)

Mとしては、式 (iii) が特に好ましい。

本発明化合物 (I) は、所望により、塩酸、硫酸、燐酸等の無機酸又はギ酸、酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸を用いて変換し、生理学的に許容される塩とすることができる。また、本発明化合物 (I) が、カルボキシル基等の酸性基を有する場合、一般的に塩基付加塩を形成することが可能である。生理学的に許容される塩としては有機塩類又は無機塩類の何れでもよく、その好適な例として、例えばリチウム塩、ナトリウム塩若しくはカリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩若しくはカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、ト

リエチルアミン塩、N-メチルグルカミン塩又はトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等を挙げることができる。

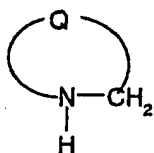
また、本発明化合物の遊離体や塩は溶媒和物として存在することもある。

溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。また本発明化合物（I）中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよい。これら溶媒和物及びN-オキシド体も本発明の範囲に含まれる。

また、本発明化合物（I）又はその塩には、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体やd体-、l体-等の光学異性体等、各種異性体が存在し得るが、本発明はそれら全ての立体異性体及び全ての比率のこれら立体異性体の混合物を包含するものである。

本発明の化合物は、例えば、以下の[スキーム1]から[スキーム18]に従って合成することができる。

式（I）で表される化合物中で、前記Xが-C（O）-の場合は、[スキーム1]に示すように、カルボン酸類（1）と環状アミン類（2）、（3）もしくはその塩又は鎖状アミン類（4）もしくはその塩とのカップリング反応によって製造することができる（スキーム中、

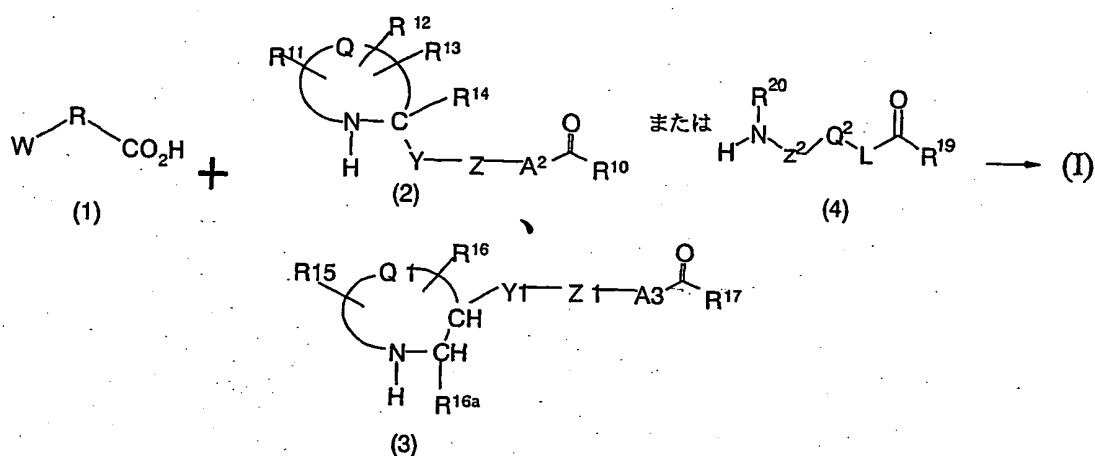


は4-、5-、6-、又は7-員環の環状アミンを意味し、W、R、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R^{16a}、Y、Y¹、Z、Z¹、A²、A³、R¹⁰、R¹⁷、R²⁰、Z²、Q²、L、及びR¹⁹は前記と同義である）。

式（2）、（3）又は式（4）で示される化合物において、R¹⁰、R¹⁷もしくはR¹⁹が低級アルコキシ基の場合には、上記のカップリング反応を行った後、ア

ルカリ加水分解により対応の遊離カルボン酸型化合物に変換することができる。

[スキーム 1]



〔スキーム 1〕に示す (I) は公知の方法で製造可能である。カルボン酸類 (1) と環状アミン類 (2)、(3) 又は鎖状アミン類 (4) とを、公知の縮合方法に従って、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、又は N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N-カルボニルジイミダゾール、又はそれらの同類物である縮合剤を用いて、 -20°C ～溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0°C ～室温の範囲の温度下に反応させることにより、式 (I) の化合物を製造することができる。また、この反応は、トリエチルアミン又は 4-ジメチルアミノピリジンなどの有機アミン系塩基、又は有機アミン系塩基及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール共存下に行うこともできる。

以下の〔スキーム 1A〕から〔スキーム 4〕には、上記反応に原料として用いられるカルボン酸類 (1) の合成法を示した (スキーム中、 X^1 , R , R^4 , R^5 , W^1 , W^2 , W^3 , 及び、 W^4 は前記と同義であり、 R^{23} は、それぞれ独立して、水素

原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基又はアミノ基を意味し、 R^{22} は低級アルキル基又はベンジル基を意味し、 R^{24} は低級アルキル基を意味する)。

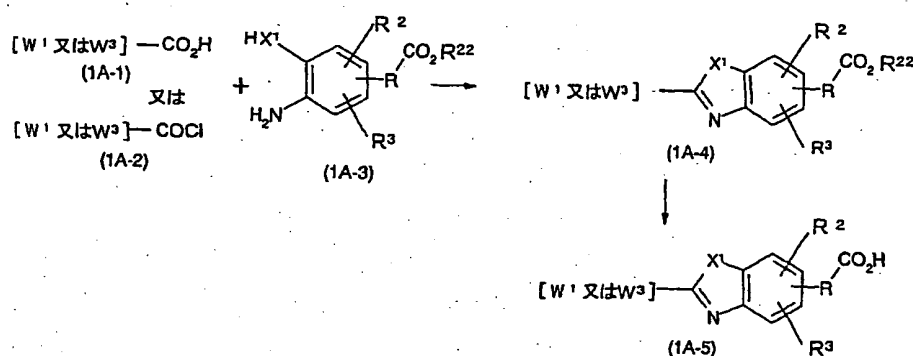
以下の〔スキーム1A〕と〔スキーム1B〕には、式(I)で示される化合物中で前記Aが単結合である化合物の製造法を示した。

式(1A-5)及び式(1B-5)で示す化合物は公知の方法により製造可能である。例えば、市販の、又は公知方法により容易に調製可能な式(1A-1)で示す化合物、好ましくは、化合物(1A-1)を塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素溶媒、又は、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中、 -20°C ～溶媒の沸点の範囲の温度下に塩化オキザリル、塩化チオニル、三塩化リン、又は、五塩化リンなどの酸ハロゲン化物、好ましくは、塩化オキザリル、又は、塩化チオニル、及び触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを作用させて調製した(1A-2)と式(1A-3)で示す化合物をキシレンなどの不活性炭化水素溶媒中でホウ酸などの酸類共存下に加熱還流することにより式(1A-4)で示す化合物を得ることができる。(M.Terashima et al., Synthesis, 484 (1982))。また、式(1A-1)のカルボキシ基がホルミル基の場合には $\text{Ph-I}(\text{Oac})_2$ を用いた環化反応で式(1A-4)を得ることができる(M.H. Jung et al., J. Med. Chem., 9, 56 (1999))。さらに、エステル部分を公知の方法に従って、アルカリ加水分解を行ってカルボン酸(1A-5)を製造することができる。また、ベンジルエステルの場合には、上記アルカリ加水分解の他に、接触水素化による脱ベンジル化を行って製造することができる。

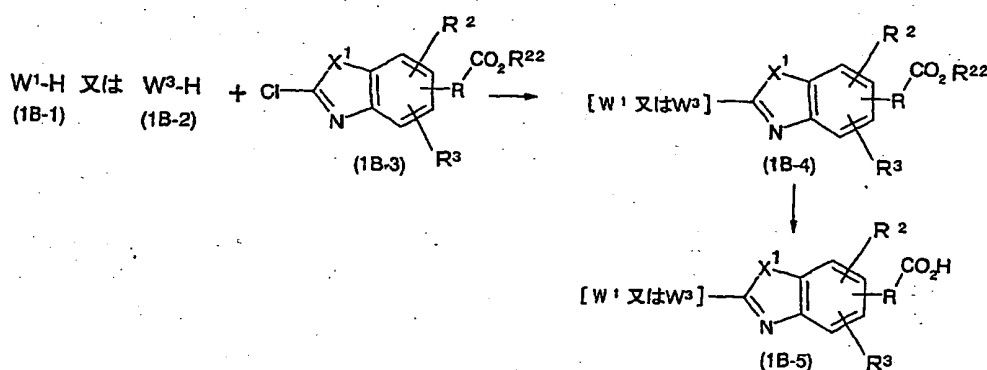
また、式(1B-1)又は式(1B-2) (式中、 $-H$ は窒素原子を含むヘテロ環の窒素原子に結合している。)で示す化合物をキシレンなどの不活性炭化水素溶媒中で室温～溶媒の沸点の範囲の温度下で式(1B-3)で示す化合物と求核置換反応を行わせることにより式(1B-4)で示す化合物を製造することが

できる。また、トリエチルアミンなどの有機塩基類、又は、炭酸カリウムなどの無機塩基類を共存下に行うこともでき、無溶媒で室温～200℃の範囲の温度下で反応させることにより製造することもできる。さらに、式(1B-4)で示す化合物から[スキーム1A]中で示した加水分解又は接触水素化方法により式(1B-5)で示す化合物を得ることができる。

[スキーム1A]



[スキーム1B]

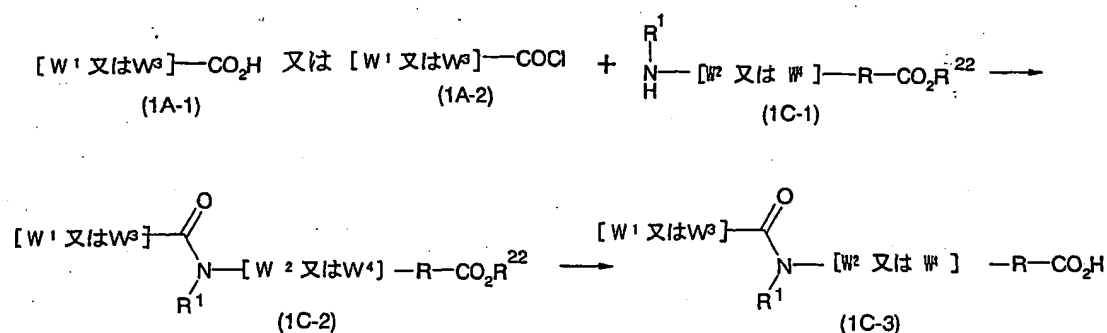


以下の[スキーム1C]には、式(I)で示される化合物中で、前記A'が-C(O)NR'-である化合物の製造法を示した。

式(1C-3)で示す化合物は公知の方法により製造可能である。例えば、上記[スキーム1A]で示した化合物(1A-2)と式(1C-1)で示す化合物とを塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、-2

0℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは、室温～溶媒の沸点の範囲の温度下でトリエチルアミンなどの有機塩基類共存下に反応させることにより式(1C-2)の化合物を製造することができる。また、上記[スキーム1A]で示した化合物(1A-1)と式(1C-1)で示す化合物とを塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、又はN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-カルボニルジイミダゾール、又はそれらの同類物である縮合剤を用いて、-20℃～溶媒の沸点の範囲の温度下に反応させることにより、式(1C-2)の化合物を製造することもできる。また、この反応は、トリエチルアミン又は4-ジメチルアミノピリジンなどの有機アミン系塩基、又は無機塩基類及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール共存下に行うこともできる。さらに、式(1C-2)で示す化合物から[スキーム1A]中で示した加水分解又は接触水素化方法により式(1C-3)で示す化合物を得ることができる。

[スキーム 1C]

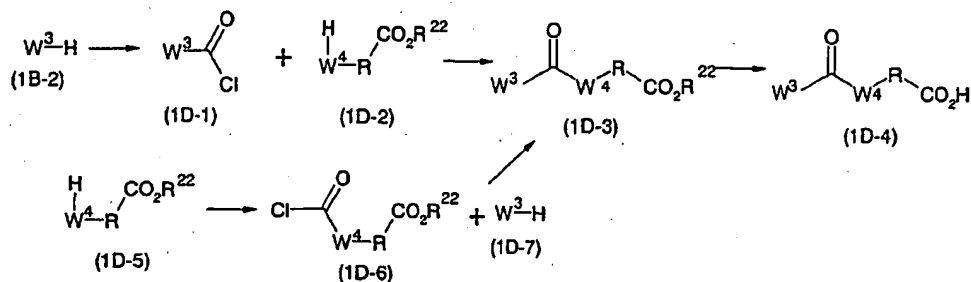


以下の[スキーム1D]には、式(I)で示される化合物中で、前記A'が-C(O)-である化合物の製造法を示す。(スキーム中、化合物(1D-2)、

(1D-5) 及び (1D-7) の-Hは窒素原子を含むヘテロ環の窒素原子に結合している)

式 (1D-4) で示す化合物は公知の方法に従って製造可能である。例えば、[スキーム1B] 中で示した化合物 (1B-2) を、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなど不活性炭化水素系溶媒、又は、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、 -20°C ~溶媒の沸点の範囲、好ましくは、 -20°C ~室温の範囲の温度下で、ホスゲン、又は、トリホスゲンなどのホスゲン等価体を作用させて式 (1D-1) で示す化合物とし、次いで、式 (1D-2) で示す化合物と反応させることにより式 (1D-3) で示す化合物を得ることができる。また、同方法を用いて、式 (1D-5) で示す化合物から式 (1D-6) で示す化合物を調製し、式 (1D-7) で示す化合物と反応させることによっても式 (1D-3) で示す化合物を得ることができる。また、N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で式 (1B-2) 又は (1D-5) で示す化合物に -20°C ~溶媒の沸点の範囲の温度下でN, N-カルボニルジイミダゾールを作用させ、さらに、同反応溶液中に化合物 (1B-2) の場合は化合物 (1D-2)、化合物 (1D-5) の場合は化合物 (1D-7) を加えて反応させることによっても化合物 (1D-3) を得ることができる。さらに、式 (1D-3) で示す化合物から[スキーム1A] 中で示した加水分解又は接触水素化方法により式 (1D-4) で示す化合物を得ることができる。

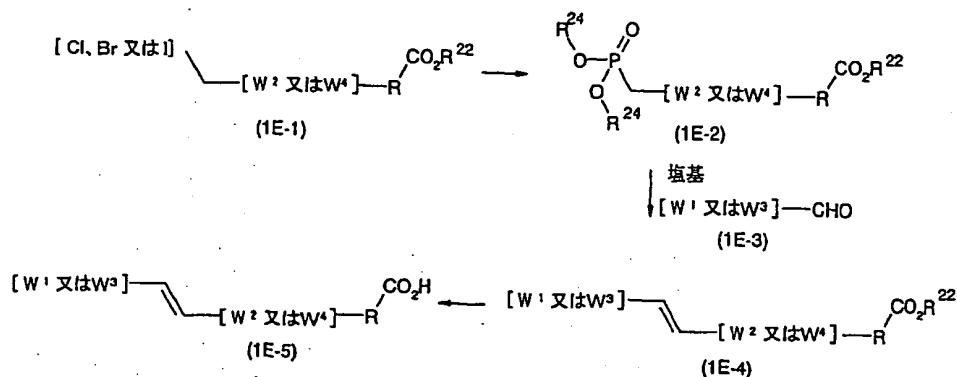
[スキーム 1D]



以下の〔スキーム 1E〕には、式 (I) で示す化合物中で、前記A'がビニレンである化合物の製造法を示した。

〔スキーム 1E〕中の式 (1E-4) で示す化合物はWittig-Horner反応を用いて製造することができる。例えば、市販の、又は公知の方法で容易に調製可能な式 (1E-1) で示す化合物に溶媒なしで室温～200℃の範囲の温度下に重りん酸 トリアルキル エステルを作用させてアルキル重りん酸ジエステル (1E-2) を調製し、エタノールなどの不活性アルコール系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、又は、ジメチルスルホキシドなどの不活性極性溶媒中、-78℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは、-20℃～室温の範囲の温度下で、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、又は、ナトリウムメトキサイドなどの塩基類を作用させてカルボアニオンを発生させ、次いで、市販の、又は公知の方法で容易に調整可能な式 (1E-3) で示す化合物を作用させることにより式 (1E-4) で示す化合物を製造することができる。さらに、式 (1E-4) で示す化合物からアルカリ加水分解し、式 (1E-5) で示す化合物を得ることができる。

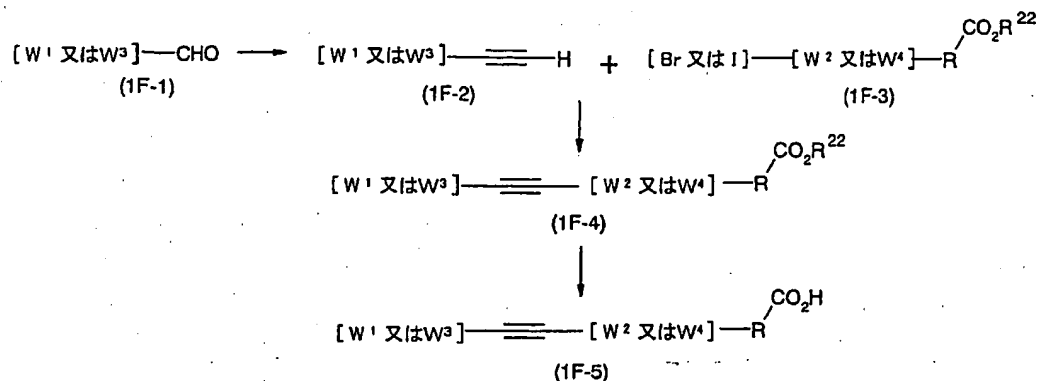
[スキーム 1E]



下記の[スキーム 1F]には、式(I)で示した化合物中で前記Aがエチニレンを示す化合物の製造法を示した。

式(1F-4)で示す化合物は公知の方法により製造可能である。例えば、Cory法に従って、市販の、又は公知の方法により容易に調製可能な式(1F-1)をジハロゲノオレフィンに導いた後、ブチルリチウムなどの有機リチウムを作用させて式(1F-2)で示す化合物を得ることができる。また、化合物(1F-1)とトリメチルシリルジアゾメタンと有機リチウム類から容易に調製できるカルバニオンとを作用させた後、転位反応を行わせることによって化合物(1F-2)を調製することができる(Y. Ito et al., Synlett, 1163 (1997))。次いで、式(1F-3)で示す化合物とのHeck型の炭素-炭素結合反応法により式(1F-4)で示す化合物を得ることができる(T. Eckert et al., Synth. Commun., 28, 327 (1998))。さらに、式(1F-4)で示す化合物からアルカリ加水分解により式(1F-5)で示す化合物を得ることができる。

[スキーム1F]

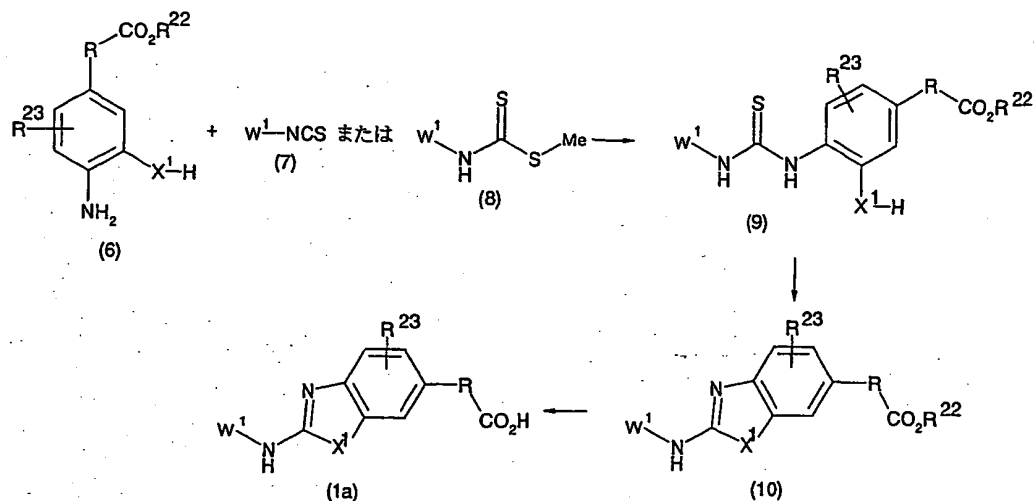


下記の〔スキーム2〕から〔スキーム4〕には、式(I)で示す化合物中で前記A¹が-NR¹-である化合物の製造法を示した。

下記〔スキーム2〕中に式(1a)で示す化合物は、公知の方法により製造することができる。例えば、それ自体公知であるか、又は公知の方法により製造可能なアニリン体(6)と市販品の入手可能、又は公知の方法で調製可能なチオイソシアネート体(7)又は公知の方法で調製可能なキサンテート体(8)とを塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、又はエタノールなどの不活性アルコール系溶媒中で、-20℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは0℃～室温の範囲の温度下に処理することによりチオウレア体(9)を調製することができ、次いで、公知の方法に従って、例えば、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、又はN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で-20℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは室温から溶媒の沸点の範囲の温度下で市販の入手可能なK₂O₂又はNi₂O₃、好ましくは酸化第二水銀(黄色)で処理することにより閉環体(10)が得られ(A. Koshiro et al., Chem. Pharm. Bull., 7, 725 (1959); H. Ogura et al., ibid., 29, 1518 (1981); H. S. Chan et al., Chem. Lett., 1291 (1986))、さらに、〔スキーム1〕中で示した加水分解又は接触水素化方法によりカルボン酸

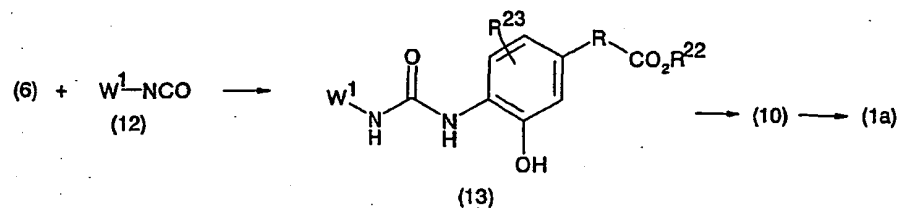
(1a) を得ることができる。

[スキーム 2]



以下の [スキーム 3] には、式 (10) で示した化合物を製造する別法を示した。ウレア体 (13) はアニリン体 (6) と市販の、又は公知の方法で調製可能なイソシアネート (12) とを塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、 -20°C ~ 溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0°C ~ 溶媒の沸点の範囲の温度下に反応させることにより得ることができる。次いで (13) を例えば、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭素溶媒中でパラートルエンスルホン酸ピリジニウム塩などの有機酸類を室温 ~ 溶媒の沸点の温度条件下で作用させることにより閉環体 (10) を得ることができる (M.J.Suto et al., Tetrahedron Lett., 36, 7213 (1995))。

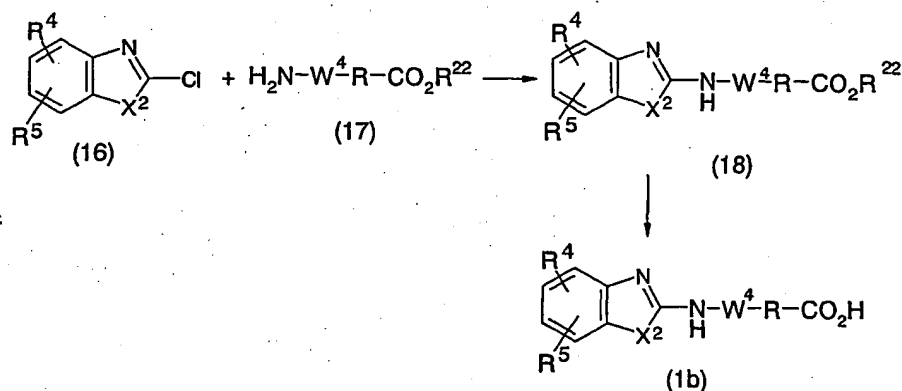
[スキーム 3]



以下の [スキーム 4] 中、式 (1b) で示す化合物は、次の様にして製造可能

である。市販の、又は公知の方法に従って容易に調製可能な2-塩化ベンゾアゾール体(16)とアミン体(17)とを、N,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中又はキシレンなどの不活性炭化水素溶媒中、室温～溶媒の沸点の範囲、好ましくは100℃～溶媒の沸点の温度下で処理するか、又は無溶媒で室温～200℃、好ましくは100℃～200℃で処理することにより式(18)で示される化合物を得ることができる。この反応はトリエチルアミンなどの有機アミン塩基又は炭酸カリウムなどの無機塩基を共存させることができる。次いで、[スキーム1A]中で示した加水分解又は接触水素化方法によりエステル部分の加水分解を行って、カルボン酸(1b)を得ることができる。

[スキーム 4]



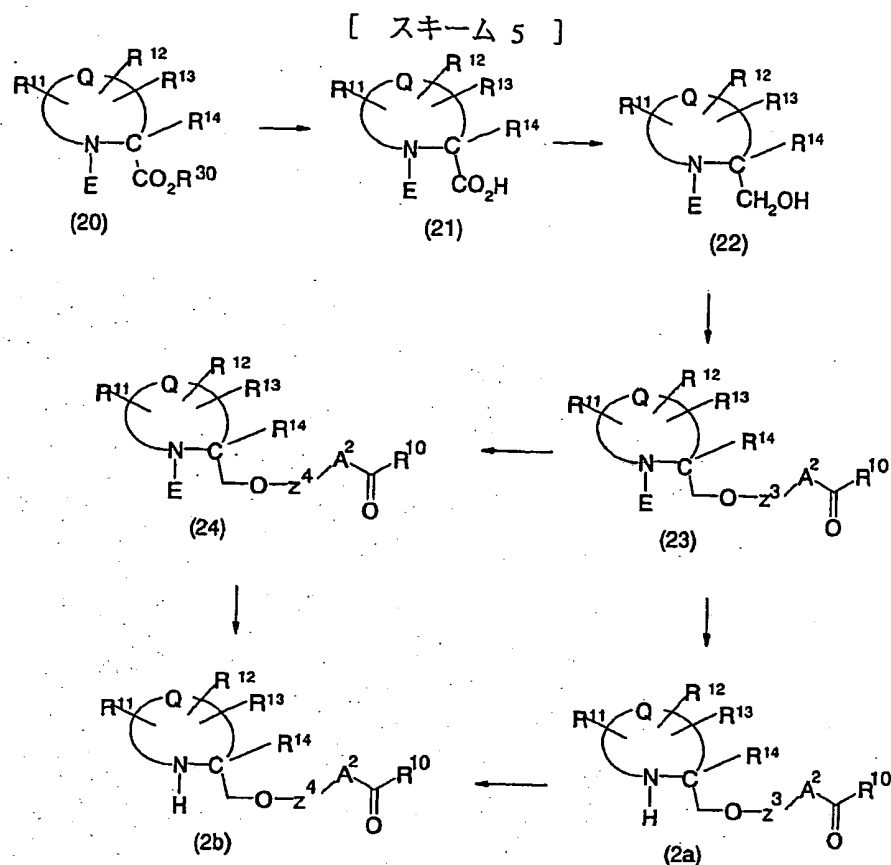
下記[スキーム5]から[スキーム9]には、上記反応で原料として用いられる式(2)又は(3)で表す化合物の製造法を示す(スキーム中、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、A²、A³、Z、Z¹、R¹⁰及びR¹⁷は前記と同義を意味し、X⁴は炭素原子又は窒素原子を示し、Z³は置換基を有していてもよいアリーレン基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリーレン基を示し、Z⁴は置換基を有していてもよいシクロアルキレン基、又は置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキレンを示し、Z⁵は置換基を有していてもよいアリーレン基又は置換基を有していてもよいヘテロアリーレン基を意味し、R³⁰は低級アルキル基を示

し、Eは一級又は二級アミンの保護基を意味し(保護基とは以下の文献に示されているものを意味する。Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)、 n^1 は0、1、又は2を意味する。)

下記[スキーム5]にはエーテル結合部分の形成工程を含む式(2a)及び(2b)で示す化合物の製造方法を示す。市販の、又は公知の方法で製造可能なエステル体(20)を公知の還元反応でアルコール体(22)へ変換することができる。例えば、アルコール体(22)は、エステル体(20)を酸又はアルカリ加水分解を行って対応するカルボン酸(21)を調製した後、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、及びテトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、 -20°C ～溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0°C ～溶媒の沸点の範囲の温度下で、ボラン又はその類の還元剤を用いて製造することができる。この還元反応では、エステル体(20)のEとして好適な保護基を導入すべきであり、例えば、三級ブチルオキシカルボニル基が好ましい。また、エステル体(20)をカルボン酸(21)を経由せずにアルコール体(22)を製造することも可能である。例えば、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの還元剤を用い、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、好ましくはトルエンなどの不活性炭化水素系溶媒又は塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒中で、 -78°C ～溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0°C ～室温の範囲の温度下でエステル体(20)を処理することによりアルコール体(22)を製造することができる。この場合にも上記と同様にエステル体(20)のEとして好適な保護基を導入すべきであり、例えば、三級ブチルオキシカルボニル基が好ましい。続いて、4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルなどのフェノール類と光延反応によりエーテル結合を形成させると同時にアリール基又はヘテロアリール基を導入した後に、保護基Eの脱保護を行う。例えば、Eが三級ブチルオキシカルボニル基の場合には、無溶媒又は塩化メチレンな

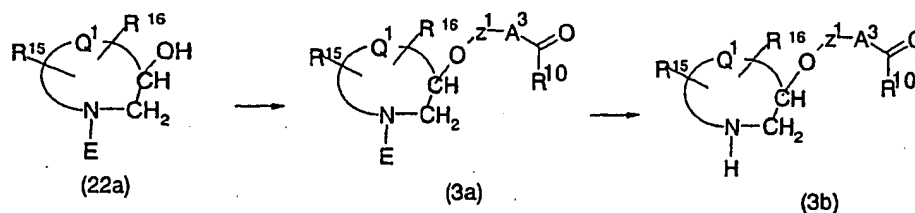
どの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒中、トリフルオロ酢酸で処理することにより脱保護を行って式(2a)で示す化合物を製造できる。また、化合物(22)から化合物(23)のエーテル結合形成は、上記、光延反応の他に、化合物(22)の一級水酸基をメシルオキシ基などの脱離基に変換後、N,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で0℃～90℃の温度条件下で水素化ナトリウム、又は炭酸カリウムなどの無機塩基類共存下で、例えば、4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルなどのフェノール類を作用させることにより行うこともできる。この反応の場合、保護基Eは、例えば、ベンジルオキシカルボニル基が好ましい。

式(23)で示す化合物の Z_3 がフェニレン基の場合、公知の方法でベンゼン環の核還元を行って、シクロヘキサン体(24)を得ることができる。例えば、化合物(23)を、メタノールなどの不活性アルコール系溶媒中で、触媒、例えば、パラジウム、酸化白金、好ましくはロジウムを用いて、1～1000気圧、好ましくは1～100気圧の水素雰囲気下で接触水素化を行って還元体(24)を製造できる(R. A. Finnegan et al., J. Org. Chem., 30, 4145 (1965); A. I. Meyers et al., Org. Synth., 51, 103 (1971))。また、上記の還元反応には酢酸又はトリフルオロ酢酸を共存させることが好ましい。次いで、保護基Eの脱保護を行い、例えば、Eが三級ブチルオキシカルボニル基の場合には、無溶媒又は塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭素原子系溶媒中、トリフルオロ酢酸と処理することにより脱保護を行って式(2b)で示す化合物を製造できる。また、化合物(2b)は化合物(23)のEを脱保護した後に、上記還元反応を行っても製造可能である。



下記 [スキーム 5 a] には、市販の、又は公知の方法で製造可能な式 (2 2 a) で示す化合物を原料として用いることにより、前記 [スキーム 5] に示した製造法に従って化合物 (3 a) 及び (3 b) を製造することができる。また、公知の方法に従い、例えば、化合物 (3a) の二級水酸基をメシルオキシ基など脱離基に変換後、シアン化カリウムなどのシアノ化剤を作用させてシアノ基とし、次いで、水素化ジイソプロピルアルミニウムによるホルミル基への変換、水素化ホウ素ナトリウムによる還元を経て、一級アルコール体を製造することができる。この一級アルコール体を原料として、例えば、上記エーテル結合形成方法を用いて、化合物 (3 b) で環と酸素原子の間を一炭素伸長した化合物を製造することができる (A.Tarnowsky et al., Bioorg.Med.Chem.Lett., 7, 573 (1997))。

[スキーム 5a]

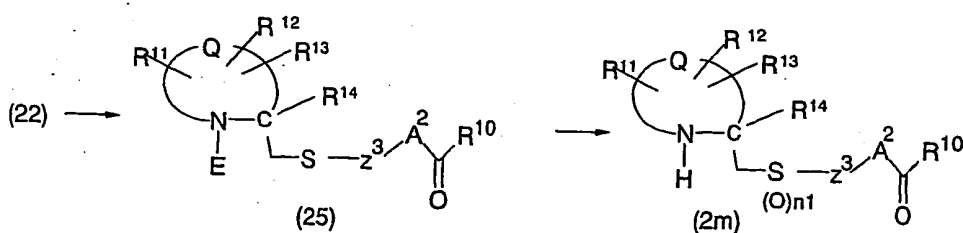


下記〔スキーム 6〕には、アルコール体（22）を出発原料とし、公知の方法に従って、スルフィド、スルホキシド、及びスルホン体（2m）を製造する方法を示す。

例えば、アルコール体（22）の一級水酸基をメシルオキシ基などの脱離基に変換後、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、好ましくはN，N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、-20℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは室温～溶媒の沸点の範囲の温度下で、炭酸カリウム、又は水素化ナトリウムなどの塩基類共存下に、市販の、又は公知の方法により製造可能なチオール類と処理することにより式（25）で示す化合物を製造することができる。また、得られる化合物を公知の酸化反応に付すことによりスルフィド部位をスルホキシド基、又はスルホン基に変換することができる。

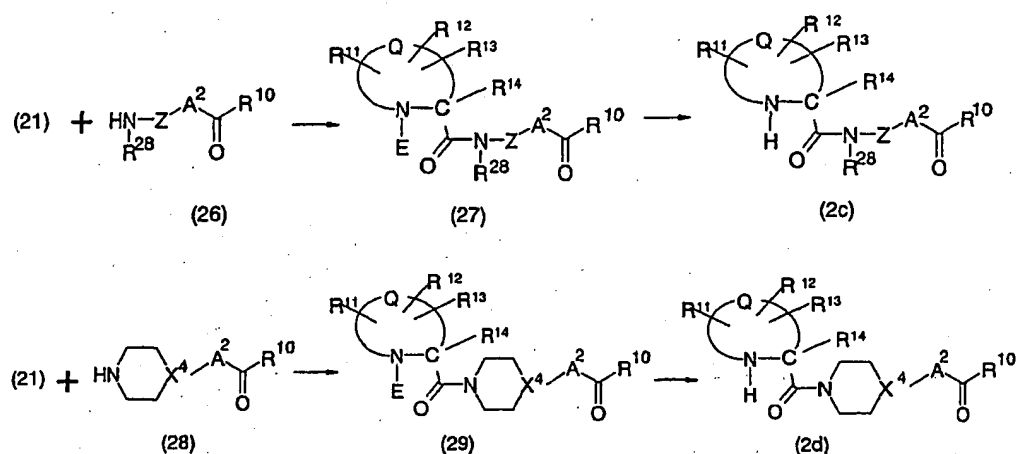
例えば、化合物（25）を塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒中で、-78℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは-20℃～室温の範囲の温度下で、市販の3-クロロ過安息香酸、又は過酸化水素などの過酸化物類と処理することによりスルホキシド体又はスルホン体に変換することができる。続いて、式（25）で示す化合物又はそのスルホキシド体若しくはスルホン体のEを脱保護することにより、化合物（2m）を製造することができる。

[スキーム 6]



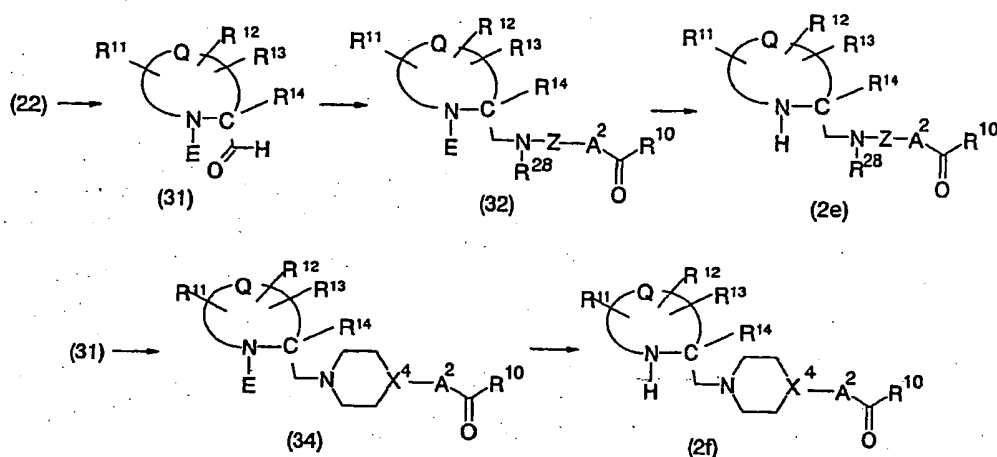
下記〔スキーム 7〕には、アミド結合の形成工程を含む式 (2 c) 及び式 (2 d) で表す化合物の製造法を示す。カルボン酸体 (2 1) と、市販、の又は公知の方法で製造可能な鎖状アミン (2 6) 又は環状アミン (2 8) とを、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、又は N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N-カルボニルジイミダゾール、又はそれらの同類物である縮合剤を用いて、-20℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0℃～室温の範囲の温度下に反応させることにより、アミド体 (2 7) 又は (2 9) を製造することができる。また、この反応は、トリエチルアミン又は N, N-ジメチルアミノピリジンなどの有機アミン系塩基、又は有機アミン系塩基及び l-ヒドロキシベンゾトリアゾール共存下に行うこともできる。次いで、E の脱保護により式 (2 c) 又は (2 d) で示す化合物を製造することができる。

[スキーム 7]



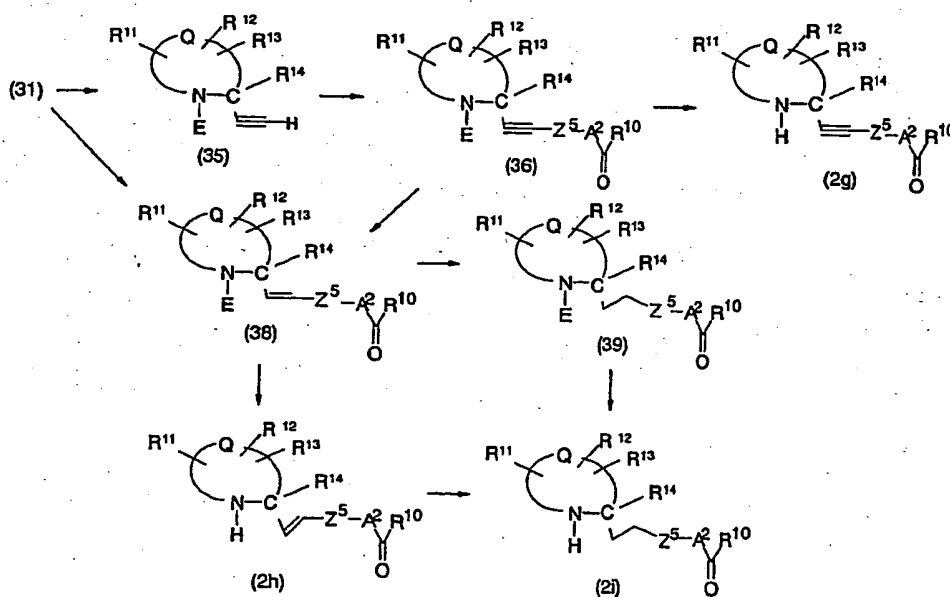
下記〔スキーム 8〕には、N-アルキル化工程を含む式 (2 e) 及び (2 f) で表す化合物の製造法を示す。〔スキーム 5〕中のアルコール体 (2 2) は一級水酸基をアルデヒドに酸化する公知の方法に従ってアルデヒド体 (3 1) に変換できる。例えば、クロム酸類を用いた酸化又はジメチルスルホキシドを用いた酸化、例えば、スワーン (Swern) 酸化により変換可能である。続いて、公知の方法によりアルデヒド体 (3 1) と上記アミン体 (2 6) 又は (2 8) との還元的 N-アルキル化反応を行うことができる。この還元反応は、例えばメタノールなどの不活性アルコール系溶媒又はテトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、シアン化水素化ホウ素ナトリウム又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いて行うことができる。シアン化水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合には、酢酸などを共存させる酸性条件下で行うことが好ましい。また、N-アルキル化反応は、市販の入手可能な触媒、例えばパラジウム-炭素を用いる接触水素化によっても行うことができる。次いで、還元体 (3 2) 又は (3 4) の保護基 E を脱保護することにより式 (2 e) 又は (2 f) で表す化合物を製造することができる。

[スキーム 8]



下記 [スキーム 9] は、式 (2) の Y が炭素-炭素三重結合 (エチニル基)、炭素-炭素二重結合 (ビニル基)、又は炭素-炭素単結合 (エチル基) である式 (2 g)、(2 h)、及び (2 i) で示す化合物の製造法を示す。

[スキーム 9]



アセチレン体 (35) は公知の三重結合形成反応に従って化合物 (31) から得ることができる。例えば、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、 -78°C ~ 溶媒の沸点の範囲の温度下で、トリメチルシリルジアゾメタンと

リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基類とを反応させた後、上記のアルデヒド体(31)と処理することによりアセチレン体(35)を製造することができる(Y. Ito et al., Synlett, 1163 (1997))。続いて、公知の方法に従って、例えばN, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で-20℃~溶媒の沸点の範囲、好ましくは0℃~沸点の温度下で、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム又は酢酸パラジウムなどのパラジウム触媒類及びジイソプロピルアミンなどの有機塩基類又は炭酸カリウムなどの無期塩基類共存下に、市販の入手可能であるか、又は公知の方法により製造可能なハロゲン化アリール体類又はトリフルオロメチルスルホニルオキシアリール体と処理することによりエチニル体(36)を得ることができ(T. Eckert et al., Synth. Commun., 28, 327(1998))、続いてEの脱保護を行って式(2g)で示す化合物を製造することができる。また、好適な保護基Eとしては、例えば第三ブトキシカルボニル基が挙げられる。

上記アルデヒド体(31)を原料に、公知の方法に従ってビニル体(38)を製造することができる。例えば、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、-78℃~溶媒の沸点の範囲、好ましくは-78℃~室温の範囲の温度下で、市販の、又は公知の方法で製造可能なWittig-Horner試薬とリチウムヘキサメチルジシラザンなどの塩基類とを処理した後で、アルデヒド体(31)と処理することにより式(38)で示す化合物を得ることができ、次いでEの脱保護により式(2h)で示す化合物を製造することができる。別法として、上記エチニル体(36)を原料に、公知の還元方法によりビニル体(38)を製造することができる。例えば、エチニル体(36)を、エタノールなどの不活性アルコール系溶媒中で、リンドラール触媒及び触媒毒としてキノリンなどの有機アミン系塩基共存下に接触水素化を行うことによりビニル体(38)を製造することができる。また、ビニル体の製造においても好適な保護基Eを用いるべきであり、例えば第三ブトキシカルボニル基が好ましい。

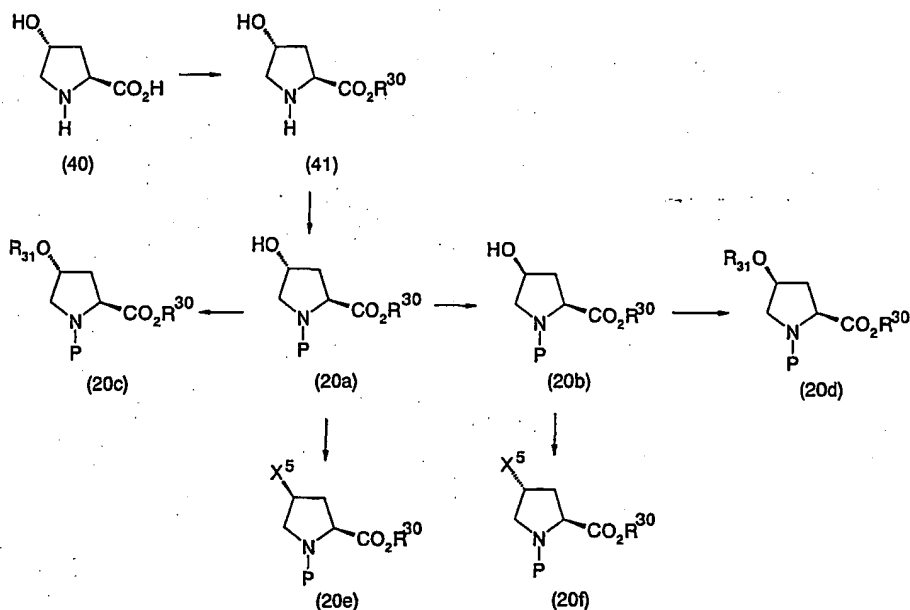
上記エチニル体(36)又はビニル体(38)を原料に、接触水素化を行うことにより、エチル体(39)を得ることができ、次いで、Eを脱保護することにより式(2i)で示す化合物を製造することができる。また、エチニル体(2g)又はビニル体(2h)を原料に接触水素化を行って式(2i)で示す化合物を製造することもできる。

下記[スキーム10]から[スキーム13]には、[スキーム5]中で原料として用いた式(20)で示す化合物の製造法の具体的例示としてピロリジン類の製造法を示す(スキーム中、 R^{30} は低級アルキル基を示し、 R^{31} 、 R^{33} 、 R^{36} 及び R^{34} は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し、 X^5 はシアノ基、アミノ基、アジド基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいモノアルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジアルキルアミノ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアミノ基、置換基を有していてもよいアルキルスルフォニルアミノ基、置換基を有していてもよいアリルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換基を有していてもよいアルキルスルホキシド基、置換基を有していてもよいアルキルスルホン基を意味し、Eは前記と同義)。

下記[スキーム10]には、ピロリジン4位に置換基を導入した化合物類の製造法を示した。市販の入手可能である4-ヒドロキシー-L-プロリン(40)を、例えば、室温～溶媒の沸点の範囲温度下で、塩酸メタノールと処理することによりエステル体(41)を製造することができ、次いで水とアセトニトリルなどの不活性極性溶媒の混合液中で、ジ-三級ブチルジカーボネートなどの酸無水物類、又は塩化ベンジルオキシカルボニルなどのアシル-ハロゲン化物類及びトリエチルアミンなどの有機アミン系塩基類、又は炭酸カリウムなどの無機塩基類の共存下に処理することにより式(20a)で示す化合物を製造することができる。さらに、アルコール体(20a)の二級水酸基は光延反応により逆の立体配置を有する二級水酸基へ変換することができる。例えば、アルコール体(20

a) と蟻酸とを光延反応に付して二級水酸基部分をホルミルオキシ化後、炭酸カリウムなどの無機塩基類、好ましくは重曹を用いてアルカリ加水分解を行うことにより化合物(20b)を製造することができる。

[スキーム 10]



アルコール体(20a)及び(20b)の二級水酸基部分を、それ自体公知であるか、又は公知の方法で立体を保持したままアルコキシ体(20c)及び(20d)を製造することができる。例えば、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中、又はN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で -20°C ~溶媒の沸点の範囲、好ましくは -20°C ~室温の範囲の温度下で、ヨウ化メチル、又は臭化ベンジルなどのアルキルハロゲン化物、及び水素化ナトリウムなどの無機塩基類存在下に処理することにより製造することができる。また、上記アルキル化反応によりベンジルオキシ体を製造する場合には、 -20°C ~室温の範囲の温度下で、最後に無機塩基を反応液中加入することが好ましい。また、ピロリジン環4位に水酸基を有する式(I)で示す化合物は、例えば、化合物(20a)又は(20b)のピロリジン4位水酸基を三級ブチルジメチルシリル基などで保護した後に原料として用いることにより製造することができる。

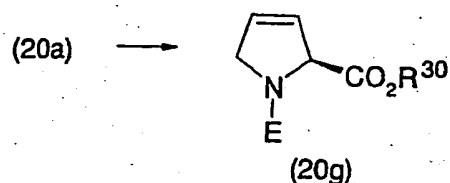
化合物(20a)及び(20b)の二級水酸基を、公知の S_N2 型の求核置換反応に従って、化合物(20e)及び(20f)に変換することができる。例えば、(20a)を塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒中、 -78°C ～溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0°C ～室温の範囲の温度下で、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリドなどのフッ素化剤類と処理することによりフッ素原子を導入することができる(L. Demange et al., *Tetrahedron Lett.*, 39, 1169 (1998))。また、化合物(20a)及び(20b)の二級水酸基をメシル基などのアルキル又はアリールスルフォニルオキシ基類の脱離基に変換した後、N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中又はエチレングリコール中で、フッ化カリウムなどのアルカリ金属のフッ化物類、又はフッ化セシウムなどのアルカリ土類金属のフッ化物類と処理することによりフッ素原子を導入することができ(G. Giardina et al., *Synlett*, 1, 57 (1995))、また、上記メシルオキシ体にシアニ化カリウムなどのシアノ化剤を作用させることによりシアノ基を導入することもできる。化合物(20a)及び(20b)を、四塩化炭素溶媒中で、 -20°C ～溶媒の沸点の範囲、好ましくは室温～溶媒の沸点の範囲の温度下で、トリフェニルホスフィンと処理することにより二級水酸基を塩素原子に変換することができる(T. R. Webb et al., *J. Org. Chem.*, 56, 3009 (1991))。また、光延反応によりフェノキシ基、又はフタロイル基に変換することができる。このフタロイル基は公知の方法に従って、エタノールなどの不活性アルコール系溶媒中で市販のヒドラジン水和物と処理することにより、アミノ基へ変換することができる。さらに、アミノ基は上記の還元的アミノ化反応、又は、トリエチルアミンなどの有機アミン系塩基、又は炭酸カリウムなどの無機塩基共存下に、ヨードメタンなどのハロゲン化炭素と処理することによりモノアルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基へ変換することができる。

上記アミノ基への変換を、別法に従って製造することができる。例えば、化合物(20a)及び(20b)の二級水酸基をメシルオキシ基などの脱離基に変換

後、公知の方法に従って、例えば、N，N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒又はテトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で -20°C ～溶媒の沸点の範囲の温度下で、アジ化リチウム又はアジ化ナトリウムと処理することによりアジド体を得ることができる。次いで、公知の還元法に従って、例えばテトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で -20°C ～溶媒の沸点の範囲の温度下、好ましくは室温～溶媒の沸点の範囲の温度下で、トリフェニルホスフィン及び水と処理するか、公知の方法に従って、接触水素化、又は水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤類による還元によりアミノ基へ変換することができる。また、ピロリジン環3位への置換基導入は、例えば、市販のトランス-3-ヒドロキシ-L-プロリンを原料として用い、上記、[スキーム10]で説明した方法により行うことが可能である。

下記[スキーム11]には、デヒドロピロリジン(20 g)を、公知の方法に従って製造する方法を示す。例えば、化合物(20 a)の二級水酸基をメシルオキシ基、又は臭素原子などの脱離基、好ましくは沃素原子に変換した後、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセンなどの有機アミン系塩基で処理することにより3, 4-ジヒドロピロリジン体(20 g)を製造することができる。また、化合物(20 a)の二級水酸基を上記の脱離基に変換後、メタノール中でジフェニルジセレニド及び水素化ホウ素ナトリウムから調製するフェニルセレニルナトリウムと処理することによりフェニルセレニル基を導入し、続いて塩化メチレン中でピリジン共存下に過酸化水素などの過酸化物と処理することにより3, 4-ジヒドロピロリジン体(20 g)を製造することができる(H. Rueger et al., Can. J. Chem., 60, 2918 (1982))。

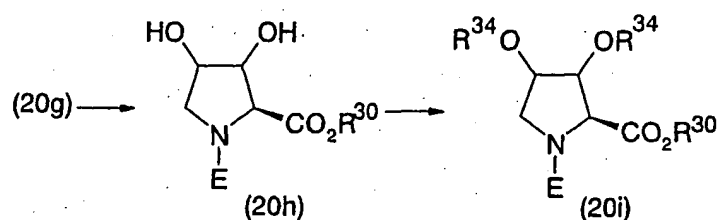
[スキーム 11]



下記 [スキーム 12] には、[スキーム 11] 中に示す化合物 (20g) を原料として用いて、公知の方法に従って、3, 4-ジヒドロキシ体 (20h) 及び 3, 4-ジアルコキシ体 (20i) の製造方法を具体的に例示する。

化合物 (20g) を、例えば、アセトンなどの不活性極性溶媒、又はテトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、及び水の混合溶媒中で、 -20°C ~ 溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0°C ~ 室温の範囲の温度下で、市販の 4-メチルモルホリン-4-オキシド及び四酸化オスミウムなどの酸化剤と処理することにより 3, 4-ジヒドロキシ体 (20h) へ変換することができ、次いで N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で水素化ナトリウムなどの無機塩基共存下にヨウ化メチル、又は臭化ベンジルなどのハロゲン化アルキルと処理することによりジアルコキシ体 (20i) を得ることができる。又、N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒又は塩化メチレンなどの不活性ハロゲン系炭化水素系溶媒中で、トシル酸などの有機酸類共存下に市販の入手可能な 2, 2-ジメトキシプロパンなどのケタール化剤又はアセタール化剤と処理することにより、環状のアセタール又は環状のケタールを導入した化合物 (20i) を製造することができる (J.E. Baldwin et al., Tetrahedron Lett., 35, 4649 (1994); D.M. Goli et al., Carbohydr. Res., 259, 219 (1994))。また、上記のケタール又はアセタールは 3, 4 位の二級水酸基の保護基として用いることもでき、ケタール体又はアセタール体を原料として用いることにより 3, 4-ジヒドロキシピロリジンを有する式 (I) で示す化合物の製造に用いることができる。

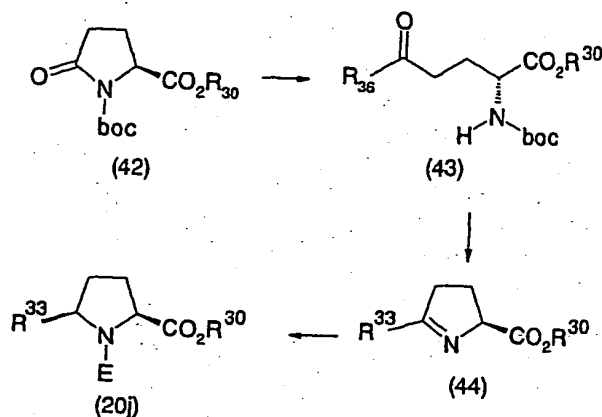
[スキーム 12]



下記 [スキーム 13] には、公知の方法に従ってピロリジンの 5 位への置換基導入した化合物 (20j) の製造法を例示する。例えば、市販の N-(三級ブチルオキシカルボニル)-L-ピログルタミン酸エステル体 (42) を、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、 -20°C ~溶媒の沸点の範囲、好ましくは -20°C ~室温の温度下で、フェニルリチウムなどの有機リチウム試薬又はメチルマグネシウムブロミドなどのグリニャー試薬と処理することにより開環体 (43) へ変換できる。

次いで、酸性条件下、好ましくはトリフルオロ酢酸で処理しての第三ブトキシカルボニル基を除去して環状イミン体 (44) へ変換することができ、続いて接触水素化を行って 2, 5-シス配置を有するピロリジン体 (20j) を製造することができる (J.V.Betsbrugge et al., *Tetrahedron*, 54, 1753 (1998))。また、接触水素化の他に、シアン化水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いてイミンを還元することによって製造することもできる。また、2, 5-トランス配置を有するピロリジン体は、例えば、高野らの方法により市販のベンジルグリシジルエーテルを原料にして製造することができる (S.Takano et al., *Tetrahedron Lett.*, 30, 3805 (1989))。

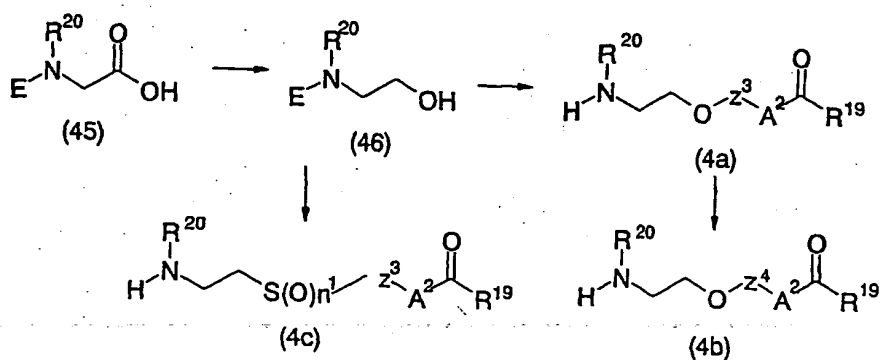
[スキーム 13]



以下の[スキーム14]から[スキーム18]には、市販のアミノ酸、例えばグリシンから[スキーム1]中の原料である式(4)で示す化合物の製造法を示した(スキーム中、E、R²⁰、R¹⁰、R²⁸、R²⁰、Z、Z³、Z⁴、A²、X⁴、n¹、及びR¹⁹は前記と同義を意味する)。

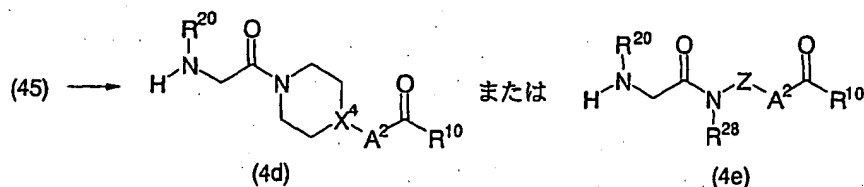
下記[スキーム14]には、公知の方法で製造可能なグリシン誘導体(45)を出発原料とし、上記の[スキーム5]及び[スキーム6]に示した製造法に従って、式(4a)、(4b)、及び(4c)で示す化合物を合成することができることを示した。

[スキーム 14]



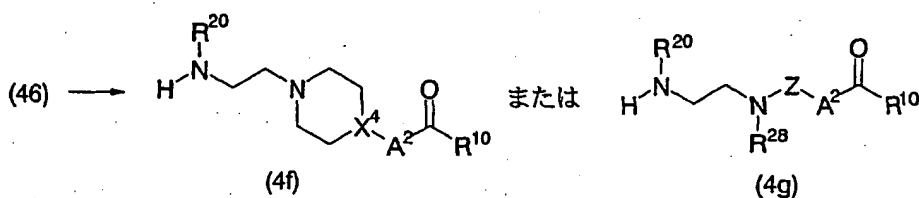
下記〔スキーム 15〕には、上記グリシン誘導体 (45) を原料とし、〔スキーム 7〕に示した製造法に従って、式 (4d) 及び (4e) で示す化合物を製造できることを示した。

[スキーム 15]



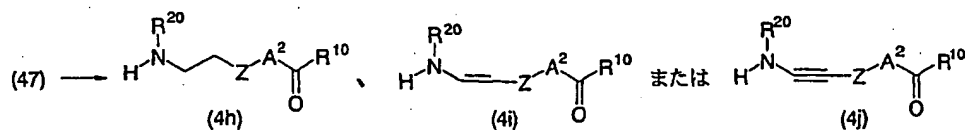
下記〔スキーム 16〕には、上記アルコール体 (46) を原料として、〔スキーム 8〕で示した製造法に従って、式 (4f) 及び (4g) で示した化合物を製造できることを示した。

[スキーム 16]



下記〔スキーム 17〕には、上記アルコール体 (46) を原料として、〔スキーム 9〕で示した製造法に従って、式 (4h)、(4i)、及び (4j) で示した化合物を製造できることを示した。

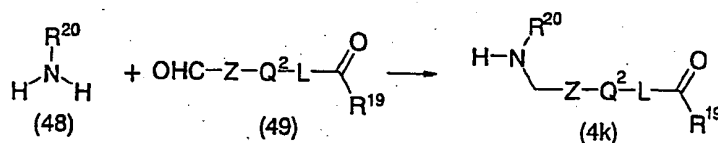
[スキーム 17]



下記〔スキーム 18〕には、市販の、又は公知の方法で製造可能な一級アミン (48) を、〔スキーム 8〕で示した還元的N-アルキル化反応に従って、市販の、

又は公知の方法により製造可能なアルデヒド体 (49) と処理することにより式 (4k) で示す化合物に変換することができることを示した。

[スキーム 18]



かくして得られた本発明化合物又はその塩は、後記試験例に示すように、細胞接着分子がVLA-4に結合するのを選択的に阻害すると共に高い経口吸収性を有する。従って、本発明化合物は、VLA-4が関与する細胞接着に起因する疾患、すなわち白血球の漂流及び接着により媒介される各種疾患、例えば炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病、関節炎、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患及び移植時拒絶反応等の予防及び／又は治療薬として有用である。

本発明の医薬は、経口投与を始めとして種々の方法によって投与することができる。

また、注射剤とする場合には静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の何れの方法によっても投与できる。

斯かる製剤の調製方法については、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。

経口製剤としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、所望によって凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが、これらの製剤を調製する際、添加剤とし

て懸濁化剤、乳化剤等を使用することもできる。

本発明化合物を含有する医薬は、化合物として成人1人1日当り一回投与し、適当な間隔で繰り返すのが望ましい。投与量は0.01mg～2000mgの範囲、好ましくは0.1mg～1000mgの範囲である。

さらに、本発明の医薬には、本発明の効果を損なわない範囲において、必要に応じ、抗炎症剤、抗関節炎薬、副腎皮質ステロイド（コルチコステロイド）、免疫抑制薬、抗乾癬薬、気管支拡張薬、抗気管支喘息薬又は抗糖尿病薬を併用して用いることができる。

実施例

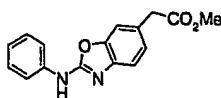
以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

尚、実施例中の〔IR〕、〔NMR〕、〔MS〕の記号は、各々〔赤外吸収スペクトル〕、〔核磁気共鳴スペクトル〕、〔質量分析〕を意味する。クロマトグラフィーによる分離精製の個所に記載の溶出溶媒の割合は体積比を意味する。〔IR〕はKBr打錠法、またATR法による測定を意味する。〔NMR〕の括弧内は測定溶媒を意味し、全て内部標準物質としてTMS（テトラメチルシラン）を用いた。また、〔Anal. Calcd for 示性式〕は元素分析の計算値を示し、〔Found〕以下に測定値を記した。〔HPLC〕はHigh Performance Liquid Chromatographyの略で、括弧内は用いたカラム、溶出溶媒を意味する。

実施例1

4-[(4S)-フルオロ-1-(2-フェニルアミノ-6-ベンゾキサゾリルアセチル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸：

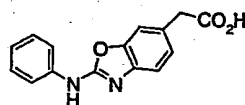
〔工程 1〕 2-フェニルアミノベンゾキサゾール-6-酢酸 メチル エステルの合成



3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル酢酸 メチル エステル (592 mg, 2.81 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、5% パラジウム/炭素 (194 mg) を加え、常圧室温攪拌下で、一晩接触水素化を行う。反応液の触媒をセライトを用いて減圧下に濾別した後、エタノール (30 ml) にて洗浄する。濾液を室温で攪拌し、イソチオシアン酸 フェニル (370 μ l, 3.09 mmol) を加えて室温で1時間攪拌後、酸化第二水銀 (黄色) (1.1 g, 5.07 mmol) を加える。反応混合液をさらに3時間加熱還流する。反応液を冷却し、減圧下に不溶物を濾別後、濾液を減圧下に留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-酢酸エチル (10:1, v/v) 流分より2-フェニルアミノベンゾキサゾール-6-酢酸 メチル エステル (480 mg, 61%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.69 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.11 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H).

[工程 2] 2-フェニルアミノベンゾキサゾール-6-酢酸の合成

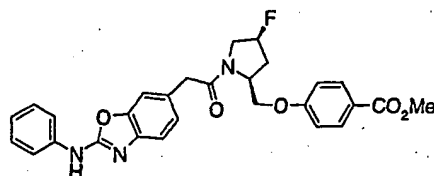


2-フェニルアミノベンゾキサゾール-6-酢酸 メチル エステル (460 mg, 1.63 mmol) をテトラヒドロフラン (以下、THFと略する。) (2 ml) 及び メタノール (2 ml) に溶解し、室温攪拌下に1N NaOH (3.3 ml)を加える。反応混合液をさらに室温で一晩攪拌する。反応液を少量まで濃縮し、酢酸を加えて酸性にする。得られた結晶を濾取、水洗後、乾燥して 2-フェニルアミノベンゾキサゾール-6-酢酸 (348 mg, 80%)を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.64 (s, 2H), 7.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 10.60 (brs, 1H), 12.4 (br, 1H).

[工程 3] 4-[(4S)-フルオロ-1-(2-フェニルアミノ-6-ベンゾキサゾリル)アセチル]

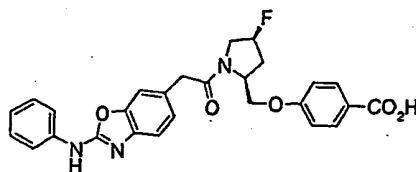
ル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステルの合成



2-フェニルアミノベンゾキサゾール-6-酢酸 (309 mg, 1.15 mmol) 及び 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (292 mg, 1.15 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (以下、DMFと略する。) (12 ml) に溶解し、室温攪拌下に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (以下、EDC・HClと略する。) (331 mg, 1.73 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (以下、HOBtと略する。)、及び4-ジメチルアミノピリジン (以下、DMAPと略する。)を加えた後、反応液をさらに室温で一晩攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分より4-[(4S)-フルオロ-1-(2-フェニルアミノ-6-ベンゾキサゾリルアセチル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステル (560 mg, 96%) を淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.25 (m, 1H), 2.02-2.22 (m, 1H), 2.32-2.56 (series of dd, J = 15.0, 19.6 Hz, total 1H), 3.63-4.13 (m, total 4H), 3.85 (s, 3H), 4.51 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (ABq, 1H), 6.84 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.90-8.00 (m, 2H).

[工程 4] 4-[(4S)-フルオロ-1-(2-フェニルアミノ-6-ベンゾキサゾリルアセチル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 の合成



4-[(4S)-フルオロ-1-(2-フェニルアミノ-6-ベンゾキサゾリルアセチル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステル (383 mg, 0.76 mmol) を THF (8 ml) 及びメタノール(2 ml) に溶解し、0.25N NaOH (2eq)を加えて、室温で一晩攪拌する。反応液をクロロホルム-メタノール (5:1, v/v)で希釈し、これを1N HCl洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (5:1, v/v) 流分より4-[(4S)-フルオロ-1-(2-フェニルアミノ-6-ベンゾキサゾリルアセチル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 (210 mg, 56%) を淡褐色粉末として得た。

IR (KBr) 2977, 1683, 1643, 1604 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.24-2.31 (m, 2H), 3.75-4.42 (m, total 7H), 5.44 (m, total 1H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.37 (m, 4H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

MS (FAB) m/z 490 ($M^+ + 1$);

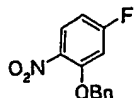
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 2.75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 60.16; H, 5.52; N, 7.80.

Found: C, 60.46; H, 5.19; N, 7.24.

実施例 2

4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 :

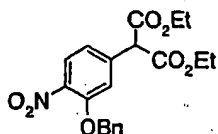
[工程 1] ベンジル 5-フルオロ-2-ニトロフェニル エーテルの合成



5-フルオロ-2-ニトロフェノール (10.0 g, 63.7 mmol)、臭化 ベンジル (10.9 g, 63.7 mmol) 及び 炭酸カリウム (13.2 g, 95.6 mmol)を DMF (300 ml) 中、80 °Cで4時間攪拌する。冷却後、反応液を水 (200 ml) に注ぎ、エーテル (2 × 200 ml)で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄 (200 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (4:1) 流分より標題物 (14.3g, 91%) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.22 (s, 2 H), 6.71-6.75 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.33-7.47 (m, 5 H), 7.96 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1 H).

[工程 2] 3-ベンジルオキシ-4-ニトロフェニルマロン酸 ジエチル エステルの合成

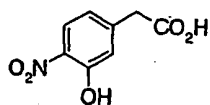


水素化ナトリウム (4.63 g, 115.7 mmol)をDMF (100 ml)に懸濁し、0 °Cで冷却攪拌下にマロン酸 ジエチル (18.5 g, 115.7 mmol) を滴下する。激しい水素ガスの発生が終了後、0 °Cで反応液にベンジル 5-フルオロ-2-ニトロフェニル エーテル (14.3 g, 57.8 mmol)の DMF (100 ml) 溶液を加える。反応混合液を室温で 15時間攪拌後、反応液を 水 (500 ml)に注ぎ、酢酸エチル (300 ml)で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄 (200 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグ

ラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 流分より標題物 (22.0 g, 10%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.28 (m, 6 H), 4.18-4.29 (m, 4 H), 4.62 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1 H), 7.29-7.48 (m, 6 H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H).

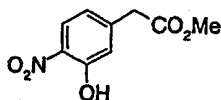
[工程 3] 3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル酢酸の合成



3-ベンジルオキシ-4-ニトロフェニルマロン酸 ジエチル エステル (22.0 g, 57.8 mmol)、酢酸 (200 ml) 及び 濃塩酸 (100 ml) の混合物を攪拌下に15時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却後、減圧で反応液の溶媒を留去する。得られる固形物を減圧下に濾取、減圧乾燥して標題物 (5.45 g, 48%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.64 (s, 2 H), 6.88 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz), 7.05 (s, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 10.90 (s, 1 H), 12.55 (br s, 1 H).

[工程 4] 3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル酢酸 メチル エステルの合成

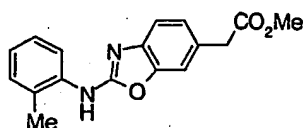


3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル酢酸 (5.45 g, 27.6 mmol) 及び メタノール (100 ml) 中に、濃硫酸 (0.5 ml) を加える。混合液を攪拌下に4時間加熱還流する。反応液を室温に冷却、反応液の溶媒を減圧下に留去する。残渣に水 (100 ml) を加え、エーテル (300 ml) で抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウ

ム水 (100 ml)、次いで飽和食塩水洗浄 (100 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去して標題物 (4.90 g, 84%) を黄色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.67 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H).

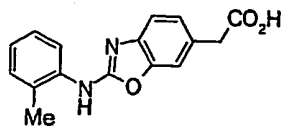
[工程 5] 2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステルの合成



3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル酢酸 メチル エステル (1.00 g, 4.74 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解し、5% パラジウム/炭素 (500 mg) を加え、室温攪拌下に15時間接触水素化を行う。反応液をセライトを用いて不溶物を濾別後、濾液を室温で攪拌しながら2-トリル イソチオシアン酸 (765 μl , 5.69 mmol) を加え、反応混合液を15時間攪拌する。さらに反応液に酸化第二水銀 (黄色) (1.72 g, 7.94 mmol) を加えた後、反応混合液を攪拌下に5時間加熱還流する。反応液を室温に冷却後、反応液を減圧下にセライト濾過後、濾液の溶媒を減圧下に留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-酢酸エチル (10:1) 流分より標題物 (1.18 g, 84%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (s, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 7.07 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1 H), 7.22-7.33 (m, 3 H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H).

[工程 6] 2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸の合成

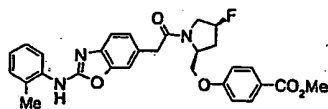


2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (1.18 g, 3.98 mmol) に THF (30 ml) 及び 0.25 N NaOH (32 ml, 8.00 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌する。反応液を 1 N HCl (50 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール (5:1, 2 × 200 ml) 混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去して標題物 (867 mg, 77%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.31 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 7.09-7.13 (m, 2 H), 7.24-7.30 (m, 3 H), 7.39 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 283 ($M^+ + 1$).

[工程 7] 4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



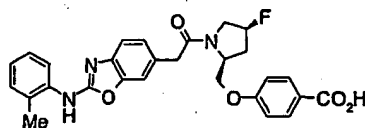
2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (300 mg, 1.06 mmol) 及び 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (269 mg, 1.06 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、室温攪拌下に EDC·HCl (305 mg, 1.59 mmol)、HOBt (cat.) 及び DMAP (cat.) を加えた後、室温で 15 時間攪拌する。反応液に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml) で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄 (2 × 200 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに

て精製しクロロホルム-酢酸エチル (9:1) 流分より標題物 (573 mg, 100%) を淡黄色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06-2.59 (series of m, 5 H), 3.68-4.15 (series of m, 8 H), 4.52-4.65 (m, 2 H), 5.24 and 5.37 (m, each, total 1 H), 6.86-7.42 (series of m, 9 H), 7.94-8.07 (m, 3 H).

MS (ESI) m/z 518 ($M^+ + 1$).

[工程 8] 4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 の合成



4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (573 mg, 1.11 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、室温攪拌下に 0.25 N NaOH (8.8 ml, 2.2 mmol) を加えた後、室温で 15 時間攪拌する。反応液を 1 N HCl (50 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール (5:1, 2 × 200 ml) 混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで洗浄後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (20:1 ~ 10:1) 流分より標題物 (365 mg, 65%) を無色結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.25-2.51 (series of m, total 5 H, including s, 3 H, at δ 2.30), 3.70-4.67 (series of m, 7 H), 5.30-5.50 (m, total 1 H), 7.03-7.09 (m, 4 H), 7.24-7.34 (m, 4 H), 7.81-7.91 (m, 3 H), 9.61 (br s, 1H).

MS (ESI) m/z 504 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 65.62; H, 5.31; N, 8.20.

Found: C, 65.97; H, 5.61; N, 7.73.

実施例 3

4-[(4S)-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾ
リルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 :

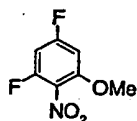
[工程 1] 3,5-ジフルオロ-2-ニトロフェノールの合成



1,3,5-トリフルオロ-2-ニトロベンゼン (10.0 g, 56.5 mmol) にジメチルスル
フォキシド (以下、DMSOと略す。) (50 ml) 及び10 N NaOH (12 ml, 120 mmol)
を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に水 (100 ml) 及びエーテル (200
ml) を加え、水層を分離する。水層に1 N HClを加えて酸性にした後、エーテル
(2 × 200 ml)で抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で
溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー
にて精製しクロロホルム-酢酸エチル (10:1) 流分より標題物 (7.97 g, 81%)
を黄色結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.53-6.59 (m, 1 H), 6.66-6.70 (m, 1 H), 10.87 (d, J
= 1.2 Hz, 1 H).

[工程 2] 3,5-ジフルオロ-2-ニトロアニソールの合成

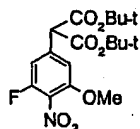


3,5-ジフルオロ-2-ニトロフェノールを DMF (50 ml) に溶解し、炭酸カリウム
(10.4 g, 75.5 mmol) 及び 沃化 メチル (6.3 ml, 100.6 mmol) を加え、室温で
15時間攪拌する。反応液に水 (300 ml)を加え、エーテル (500 ml)で抽出す
る。抽出液を飽和食塩水洗浄 (2 × 200 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥
後、減圧で溶媒を留去して標題物 (8.29 g, 87%) を黄色結晶性粉末として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.97 (s, 3 H), 7.21-7.27 (m, 2 H).

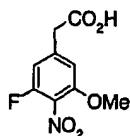
[工程 3] 3-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロフェニルマロン酸 ジ-tert-ブチル
エステルの合成



水素化ナトリウム (2.75 g, 68.7 mmol)をDMF (60 ml)に懸濁し、0 °Cで攪拌下にマロン酸 ジ-tert-ブチル エステル (14.9 g, 68.7 mmol) を滴下する。激しい水素ガスの発生が終了後、反応液に3,5-ジフルオロ-2-ニトロアニソール (5.20 g, 27.5 mmol) の DMF (40 ml) 溶液を加える。反応混合液を 80 °Cで4時間攪拌する。反応液を室温に冷却後、水 (200 ml)を加えて反応を停止し、エーテル (300 ml)で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄 (200 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (10:1) 流分より標題物 (6.56 g, 62%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (s, 18 H), 3.94 (s, 3 H), 4.41 (s, 1 H), 6.92 (m, 2 H).

[工程 4] 3-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロフェニル酢酸の合成

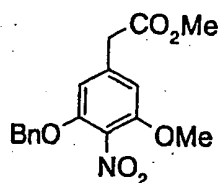


3-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロフェニルマロン酸 ジ-tert-ブチル エステル (4.88 g, 12.7 mmol)に酢酸 (7 ml)及び濃塩酸 (7 ml) を加え攪拌下に15時間加熱還流する。反応液を冷却後、減圧で溶媒を留去する。残渣に1 N NaOH (200

ml) 及び エーテル (200 ml) を加え、水層を分離する。水層に 1 N HCl を加えて酸性にした後、エーテル (200 ml) で抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去して標題物 (2.83 g, 97%) を淡褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.68 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 6.78 (m, 2 H), 9.31 (br s, 1 H).

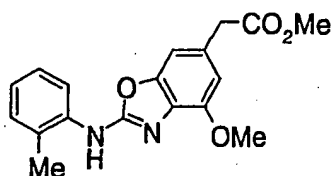
[工程 5] 3-ベンジルオキシ-5-メトキシ-4-ニトロフェニル酢酸 メチル エステルの合成



ベンジルアルコール (30 ml) に水素化ナトリウム (918 mg, 23.0 mmol) を徐々に加える。激しい水素ガスの発生が終了後、反応液に 3-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロフェニル酢酸 (2.63 g, 11.5 mmol) のベンジルアルコール (20 ml) 溶液を加える。反応混合液を 50℃ で 15 時間攪拌後、冷却下し 1 N NaOH (100 ml) に注いだ後、エーテル (200 ml) で抽出する。水層に 1 N HCl を加えた後、エーテル (2 × 200 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去し、淡黄色油状物を得る。これにメタノール (50 ml) 及び濃硫酸 (0.5 ml) を加え、攪拌下に 4 時間加熱還流する。反応液を室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて中和した後、クロロホルム (2 × 250 ml) で抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム流分より標題物 (2.77 g, 61%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.58 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 5.15 (s, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 6.60 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.36 (m, 5 H).

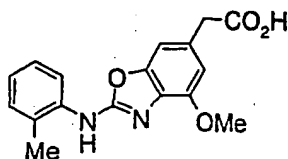
〔工程 6〕 4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸
メチル エステルの合成



3-ベンジルオキシ-5-メトキシ-4-ニトロフェニル酢酸 メチル エステル (2.77 g, 8.36 mmol) をエタノール (100 ml) に溶解し、5% パラジウム/炭素 (1 g) を加え、室温攪拌下に、15時間接触還元を行う。反応液をセライトを用いた減圧濾取で不溶物を濾別する。濾液を室温攪拌下に2-トリル チオイソシアン酸 (1.35 ml, 10.0 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に 酸化第二水銀(黄色) (3.08 g, 14.2 mmol) を加え、さらに攪拌下に4時間加熱還流する。反応液を室温に冷却後、セライトを用いて不溶物を濾別する。濾液を減圧で溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-酢酸エチル (4:1) 流分より標題物 (1.30 g, 48%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H), 3.71 (d, $J = 0.49$ Hz, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 6.67 (s, 1 H), 6.93 (d, $J = 0.49$ Hz, 1 H), 7.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H).

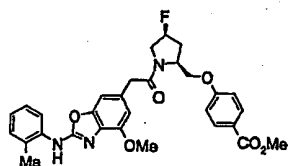
〔工程 7〕 4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸
の合成



4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (1.30 g, 3.98 mmol) をTHF (30 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (32 ml, 8.00 mmol) を加えて室温で15時間攪拌する。反応液を1 N HCl (100 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール (4:1, 2 × 200 ml) 混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去して標題物 (1.24 g, 10%) を褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (s, 3 H), 3.75 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.17-7.21 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 7.1 Hz, 1 H).

[工程 8] 4-[(4S)-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

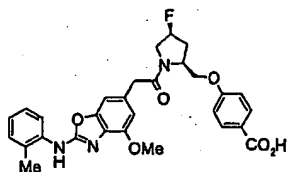


4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (200 mg, 0.640 mmol) 及び4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (162 mg, 0.640 mmol) をDMF (10 ml) に溶解し、室温攪拌下にEDC・HCl (184 mg, 0.960 mmol)、HOBt (cat.)及びDMAP (cat.) を加え、15時間攪拌する。反応液に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml) で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄 (2 × 200 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィにて精製しクロロホルム-メタノール (20:1) 流分より標題物 (312 mg, 8%) を黄色粘調性油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.04-2.57 (series of m, 5 H), 3.61-4.14 (series of

m, 11 H), 4.48-4.65 (m, 2 H), 5.22 and 5.36 (m, each, total 1 H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.51 (br s, 1 H), 7.95-8.03 (m, 2 H).

[工程 9] 4-[(4S)-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 の合成



4-[(4S)-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (312 mg, 0.570 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (4.6 ml, 1.15 mmol) を加え、攪拌下に 4 時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、1 N HCl (100 ml) に注ぐ。得られる結晶を減圧下に濾取、水洗後、減圧下に乾燥し標題物 (100 mg, 33%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.17-2.51 (series of m, total 5 H, including s, 3 H, at δ 2.30), 3.35-4.66 (series of m, total 10 H, including s, 3 H, at δ 3.89), 5.32-5.51 (m, 1 H), 6.68 and 6.99 (s, each, total 1 H), 7.03-7.09 (m, 3 H), 7.23-7.27 (m, 2 H), 7.85-7.92 (m, 3 H).

MS (FAB) m/z 534 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $C_{29}H_{28}FN_3O_6 \cdot 0.25 H_2O$: C, 64.74; H, 5.34; N, 7.81.

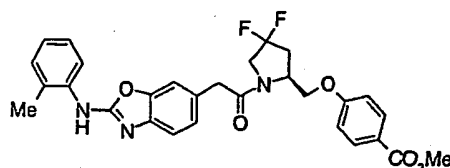
Found: C, 64.68; H, 5.49; N, 7.67.

実施例 4

4-[4,4-ジフルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 :

[工程 1] 4-[4,4-ジフルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾ

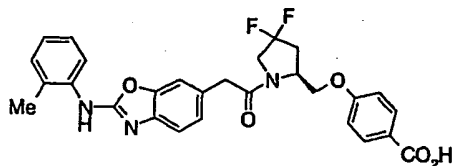
リルアセチル]- (2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル



4-[4,4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (160.2 mg, 0.591 mmol)、2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (166.7 mg, 0.591 mmol) 及び HOBT (16.0 mg, 0.118 mmol) を DMF (6.6 ml) 中、室温で EDC・HCl (169.8 mg, 0.886 mmol) を加える。反応混合液を室温で一晩攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より標題物 (324.3 mg, 100%) を明橙色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s), 2.47-2.70 (2H, m), 3.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.72 (1H, d, J = 15.2 Hz), 3.74-4.02 (total 5H, m, including 3 H, s at 3.84), 4.19 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.70 (1H, m), 6.80-7.43 (9H, series of m), 7.95 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.0 Hz).

[工程 2] 4-[4,4-ジフルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸の合成



4-[4,4-ジフルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]- (2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (324.3 mg, 0.606 mmol) を THF (6.5 ml) に溶解し、0 °C で 0.25N NaOH (6.5 ml) を加える。

反応混合液を室温で一晩攪拌後、さらに 50 °Cで一晩攪拌する。反応液を濃縮し、1N HClで中和する。得られる結晶を濾取、水洗後、50 °Cで乾燥して 標題物 (271.9 mg, 88% for 2 steps) を淡褐色固形物として得た。

IR (KBr) 3440, 1685, 1641, 1604, 1577 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.28 (3H, s), 2.38-2.86 (2H, m), 3.65-4.27 (6H, m), 4.54 (1H, m), 6.95-7.38 (8H, series of m), 7.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82-7.93 (3H, m), 9.62 (1H, broad s).

MS (ESI) m/z 522 ($\text{M}^+ + 1$);

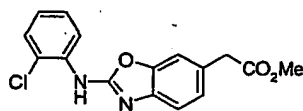
Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 62.86; H, 4.99; N, 7.85; F, 7.10.

Found: C, 63.09; H, 5.04; N, 7.66; F, 6.83.

実施例 5

4-[(2S,4S)-1-[2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

[工程 1] 2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステルの合成

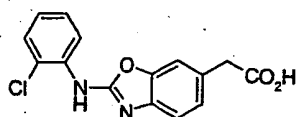


4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (2.30 g, 12.7 mmol) を メタノール (50 ml) に溶解し、室温で チオイソシアン酸 2-メチルフェニル (1.99 ml, 15.2 mmol)を加えた後、室温で3時間攪拌する。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (2.75 g, 15.2 mmol)を加えた後、反応混合液を50 °Cで50分間攪拌する。反応液を室温に冷却後、反応液を減圧下に濃縮する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 100 g]、

クロロホルム/酢酸エチル (10/1) 流分より標題物 (3.35 g, 83%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.71 (s, 5H), 7.03 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36–7.43 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (br, 1H), 8.55 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H).

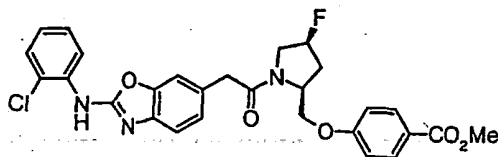
[工程 2] 2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸の合成



2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (3.35 g, 10.6 mmol) を THF (200 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (200 ml) を加え、室温で16時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HCl を加えて酸性とした後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して標題物 (2.94 g, 92%) を淡褐色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.62 (s, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.99 (br, 1H).

[工程 3] 4-[(2S, 4S)-1-[2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

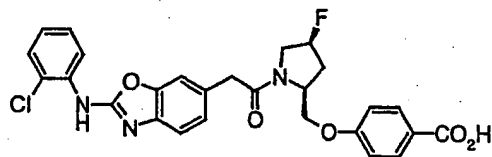


2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (303 mg, 1.0 mmol)、4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (253 mg, 1.0 mmol)、EDC・HCl (288 mg, 1.5 mmol)、HOBt (203 mg, 1.5 mmol) 及びトリエチルアミン (0.70 ml, 5.0 mmol) をDMF (5 ml) 中、室温で14時間攪拌する。反応液を氷水 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 50 g]、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分より標題物 (360 mg, 67%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.30 (m, 1H), 2.35-2.60 (m, 1H), 3.75 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.868 and 3.870 (each s, total 3H, amide isomers), 3.88-4.09 (m, 3H), 4.54-4.63 (m, 2H), 5.32 (dt, J = 52.8, 3.9 Hz, 1H), 6.87 and 6.99 (each d, J = 8.8 and 9.0 Hz respectively, total 2H, amide isomers), 7.04 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.36-7.53 (m, 4H), 7.96 and 7.99 (each d, each J = 9.0 Hz, total 2H, amide isomers), 8.54 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 538 (M⁺+1), 540 (M⁺+3).

[工程 4] 4-[(2S, 4S)-1-[2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾイルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 の合成



4-[(2S, 4S)-1-[2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾイルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸メチルエステル (360 mg, 0.669 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (20 ml) を加え、室温で18時間攪

拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にし、これをクロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣を薄層シリカゲルを用いるクロマトグラフィーにて精製し、[クロロホルム/メタノール (20/1)] で分離して標題物 (273 mg, 78%) を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr) 3396, 2978, 2941, 1701, 1637, 1603, 1572 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.23-2.37 (m, 2H), 3.32 (br, 2H), 3.76-4.72 (m, 7H), 5.31-5.57 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 3H), 7.18 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.41 (dt, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.86 and 7.89 (each d, $J = 8.8$ and 10.9 Hz respectively, total 2H, amide isomers), 8.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 524 ($M^+ + 1$), 526 ($M^+ + 3$).

実施例 6

4-[(2S, 4S)-1-[7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

[工程 1] 1-ベンジルオキシ-2,3-ジフルオロ-6-ニトロベンゼンの合成

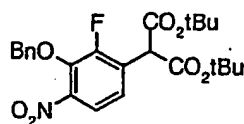


2,3-ジフルオロ-6-ニトロフェノール (10.0 g, 57.1 mmol) を THF (200 ml) に溶解し、室温で炭酸カリウム (15.8 g, 114.2 mmol) 及び ベンジル ブロマイド (7.47 ml, 62.8 mmol) を加えた後、反応混合液を60 °Cで6時間攪拌する。反応液にDMF (100 ml) を加え、さらに60 °Cで24時間攪拌する。反応液を室温に冷却後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をエーテル (100 ml) で希釈し、これ

を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。
得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル100 g,]、ヘキサン/酢酸エチル (4/1) 流分より標題物 (4.17 g, 28%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.29 (s, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.66 (m, 1H).

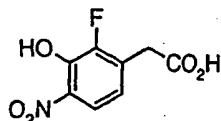
[工程 2] (3-ベンジルオキシ-2-フルオロ-4-ニトロフェニル)マロン酸 ジ-tert-ブチル エステルの合成



1-ベンジルオキシ-2,3-ジフルオロ-6-ニトロベンゼン (4.17 g, 15.7 mmol) 及びマロン酸 ジ-tert-ブチル エステル (3.52 ml, 15.7 mmol) を THF (100 ml) に溶解し、0 °C で攪拌下に水素化ナトリウム (60% 油性; 1.26 g, 31.4 mmol) を徐々に加える。反応液を0 °C で30分、80 °C で9時間攪拌する。さらに 反応液にマロン酸 ジ-tert-ブチル エステル (7.04 ml, 31.4 mmol) 及び 水素化ナトリウム (60%; 2.52 g, 52.8 mmol) を加え、80 °C で2日間攪拌する。反応液を室温に冷却後、氷水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル200 g]、ヘキサン/酢酸エチル (8/1) 流分より標題物 (6.87 g, 95%) を橙色固形物として得た。

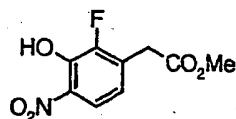
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 4.83 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.33-7.41 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

[工程 3] 2-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル酢酸の合成



(3-ベンジルオキシ-2-フルオロ-4-ニトロフェニル)マロン酸 ジ-tert-ブチル エステル (6.87 g, 14.9 mmol)、酢酸 (200 ml) 及び 濃塩酸 (35 ml) を120℃で6時間攪拌する。反応液を室温に冷却後、減圧下に濃縮して、標題物を褐色油状物として得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

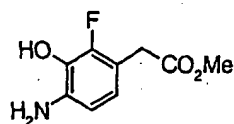
[工程 4] 2-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル酢酸 メチル エステルの合成



前記の1-ベンジルオキシ-2-フルオロ-6-ニトロフェニル酢酸 (14.9 mmol) 及び 濃硫酸 (2 ml) を メタノール (300 ml) 中、70 °Cで4時間攪拌する。反応液を室温に冷却後、減圧下に濃縮する。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて中和後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 200 g]、ヘキサン/酢酸エチル (4/1) 流分より標題物 [5.22 g, 100% (2 steps)] を褐色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.74 (s, 3H), 3.76 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H).

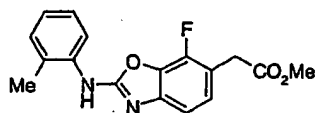
[工程 5] 4-アミノ-3-ヒドロキシ-2-フルオロフェニル酢酸 メチル エステルの合成



2-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル酢酸 メチル エステル (5.22 g, 14.9 mmol)、還元鉄粉末 (2.66 g, 47.7 mmol)、酢酸ナトリウム・3水和物 (2.03 g, 14.9 mmol) 及び酢酸 (5.54 ml) を メタノール：水 (1：4、300 ml) 中、110 °Cで4時間加熱還流する。反応液を室温に冷却後、セライトを用いて不溶物を減圧下に濾別する。濾液を濃縮後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル50 g]、ヘキサン/酢酸エチル (2/1) 流分より標題物 (1.29 g, 44%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.54 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

[工程 6] 7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステルの合成

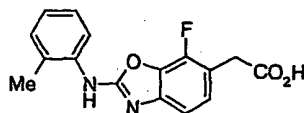


4-アミノ-3-ヒドロキシ-2-フルオロフェニル酢酸 メチル エステル (1.29 g, 6.48 mmol) を メタノール (20 ml)に溶解し、室温でチオイソシアン酸 o-トリル (1.05 ml, 7.78 mmol) を加え、5時間攪拌する。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (1.68 g, 7.77 mmol) を加え、反応混合液を 80 °Cでさらに3時間攪拌する。反応液を室温に冷却後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカ

ゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル100 g]、クロロホルム/酢酸エチル (10/1) 流分より標題物 [1.31 g, 64% (2 steps)] を淡褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (br, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[工程 7] 7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸の合成

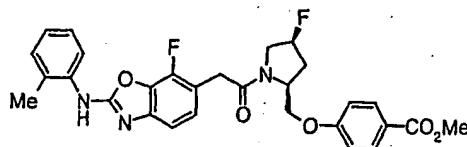


7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (1.31 g, 4.17 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (30 ml) を加え、室温で20時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にした後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標題物 (1.08 g, 86%) を淡褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 12.46 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 301 ($M^+ + 1$).

[工程 8] 4-[(2S,4S)-1-[7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

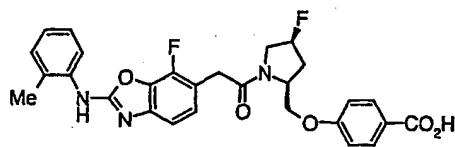


7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (300 mg, 1.0 mmol)、4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチルエステル (253 mg, 1.0 mmol)、EDC・HCl (288 mg, 1.5 mmol)、HOBt (203 mg, 1.5 mmol) 及びトリエチルアミン (0.70 ml, 5.0 mmol) をDMF (5 ml) 中、室温で14時間攪拌する。反応液を氷水 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル50 g]、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分より標題物 (490 mg, 92%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.30 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.58 (dd, $J = 19.8, 15.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87-4.22 (m, 3H), 4.54-4.63 (m, 2H), 5.30-5.43 (m, 1H), 6.90 and 6.98 (each d, each $J = 9.1$ Hz, total 2H, amide isomers), 7.04-7.13 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 536 ($M^+ + 1$).

[工程 9] 4-[(2S, 4S)-1-[7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 の合成



4-[(2S, 4S)-1-[7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル

アセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (490 mg, 0.915 mmol) を THF (40 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (40 ml) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にした後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し[シリカゲル 50 g]、クロロホルム/メタノール (20/1) 流分より標題物 (394mg, 83%) を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr) 3249, 3051, 2978, 1685, 1641, 1579, 1510 cm^{-1} ;

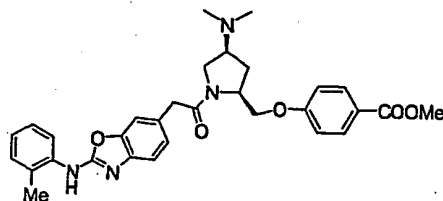
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.20-2.26 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.74-4.80 (m, 7H), 5.35-5.55 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 5H), 7.25 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 and 7.90 (each d, $J = 8.8$ and 9.0 Hz respectively, total 2H, amide isomers), 9.89 (br, 1H), 12.62 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 522 ($M^+ + 1$).

実施例 7

4-[(4S)-ジメチルアミノ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

[工程 1] 4-[(4S)-ジメチルアミノ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

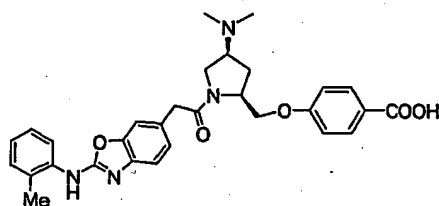


4-[(4S)-ジメチルアミノ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エス

テル (140 mg, 0.5 mmol)、2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (141 mg, 0.5 mmol)、HOBt (68 mg, 0.5 mmol) 及び トリエチルアミン (208 μ l, 1.5 mmol) を塩化メチレン (15 ml) 中、0 $^{\circ}$ C で攪拌下に EDC(HCl (144 mg, 0.5 mmol) を加える。反応混合液を室温で16時間攪拌後、減圧下に溶媒留去する。残渣に水 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣を薄層シリカゲルを用いるクロマトグラフィーでメタノール-塩化メチレン (5:95, v/v) 流分から精製し、標題物 (230 mg, 85%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.61 (m, 11H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.71-3.87 (m, 5H), 4.11-4.21 (m, 1H), 4.42-4.52 (m, 1H), 6.86-7.37 (m, 9H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[工程 2] 4-[(4S)-ジメチルアミノ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸の合成



4-[(4S)-ジメチルアミノ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (230 mg, 0.42 mmol) を THF (6.0 ml) 及び メタノール (3.0 ml) に溶解し、1N NaOH (1.5 ml, 1.5 mmol) を加え、70 $^{\circ}$ C で4時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、ここに水 及び1N HClを加えて酸性とする。得られる結晶を減圧下濾取、水洗後、減圧下に乾燥して標題物 (130 mg, 59%) を白色結晶性物質として得た。

IR (KBr) 2950, 1639, 1573, 1438, 1245, 1166;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.80-2.50 (m, 11H), 3.50-4.30 (m, 8H), 6.98-7.35 (m, 8H), 7.80-7.87 (m, 3H).

MS (FAB) m/z 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

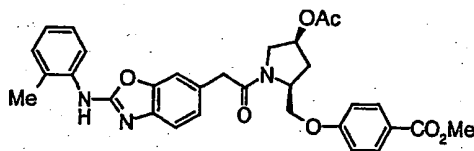
Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1.3 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65.27; H, 6.32; N, 10.15.

Found: C, 65.48; H, 6.21; N, 9.88.

実施例 8

4-[(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

[工程 1] 4-[(2S, 4S)-4-アセトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



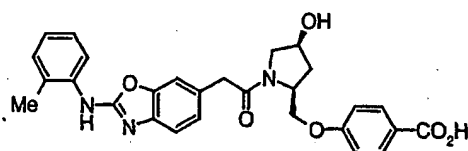
2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (318 mg, 1.13 mmol)、4-[(2S, 4S)-4-アセトキシ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (330 mg, 1.13 mmol)、EDC \cdot HCl (325 mg, 1.70 mmol)、HOBt (230 mg, 1.70 mmol) 及びトリエチルアミン (1.18 ml, 8.50 mmol) の混合物をDMF (10 ml) 中、室温で21 h時間攪拌する。反応液を氷水 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル40 g]、クロロホルム/アセトン (20/1) 流分より標題物 (610 mg, 97%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.56 and 3.59 (each s, total 1H, amide isomers), 3.70 (s, 2H), 3.86

(s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 1H), 4.46-4.60 (m, 2H), 5.29-5.40 (m, 1H), 6.68 and 6.97 (each dd, each $J = 8.8$ and 2.2 Hz respectively, total 2H, amide isomers), 7.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.22 and 7.24 (each s, total 2H, amide isomers), 7.27 and 7.30 (each s, total 2H, amide isomers), 7.36 (dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 2H), 8.01 and 8.04 (each s, total 1H, amide isomers).

MS (ESI) m/z 558 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 4-[(2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 の合成



4-[(2S,4S)-4-アセトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (610 mg, 1.09 mmol) の THF (40 ml) 溶液に0.25 N NaOH (40 ml)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮する。残渣に1 N HClを加えて酸性とした後、クロロホルム-メタノール (10/1)混合液で抽出する。抽出液を水洗及び飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標題物 (500 mg, 92%) を淡桃色アモルファスとして得た。

IR (ATR) 3211, 2941, 2877, 1682, 1639, 1604, 1576, 1439 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.91-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.71 and 3.73 (each d, $J = 4.7$ and 6.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 4.18-4.59 (m, 4H), 5.16 and 5.18 (each d, each $J = 2.9$ Hz, total 1H, amide isomers), 7.01 and 7.08 (each d, $J = 9.1$ and 8.3 Hz, total 1H, amide isomers), 7.05 (d, $J = 9.$

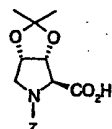
1 Hz, 2H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 and 7.89 (each d, $J = 8.8$ and 9.1 Hz, total 2H, amide isomers), 9.61 (br, 1H), 12.56 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 502 ($M^+ + 1$).

実施例 9

4-[(3R, 4S)-イソプロピリデンジオキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 :

[工程 1] 1-ベンジルオキシカルボニル-(3R, 4S)-イソプロピリデンジオキシ-(2S)-ピロリジニルカルボン酸の合成



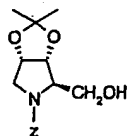
1-ベンジルオキシカルボニル-(3R, 4S)-イソプロピリデンジオキシ-(2S)-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステルの THF (250 ml) 溶液に 0.25 N NaOH (255 ml) を加え室温で一晩攪拌する。反応液に 1 N HCl を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標題物

(9.87 g, 96%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.82 and 3.92 (each d, each $J = 12.7$ Hz, total 1H, amide isomers), 4.58 and 4.64 (each s, total 1H, amide isomers), 4.77 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.83 and 4.89 (each d, each $J = 5.9$ Hz, total 1H, amide isomers), 5.15 and 5.19 (d and s, $J = 2.4$ Hz, total 2H, amide isomers), 7.31-7.37 (m, 5H).

[工程 2] 1-ベンジルオキシカルボニル-(3R, 4S)-イソプロピリデンジオキシ-

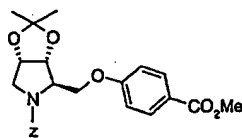
(2R)-ピロリジニルメタノールの合成



1-ベンジルオキシカルボニル-(3R,4S)-イソプロピリデンジオキシ-(2S)-ピロリジニルカルボン酸 (9.87 g, 30.7 mmol) の THF (200 ml) 溶液に 0 °C でポラジメチルスルフィド溶液 (6.14 ml, 61.4 mmol) を加える。反応混合液を攪拌下に室温で 2 時間、さらに 2 時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に濃縮した後、水 (10 ml) を加え、酢酸エチル抽出する。抽出液を水洗及び飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 200g]、クロロホルム/メタノール (20/1) 流分より標題物 (10.1g, 10%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.56-4.74 (m, 7H), 5.14 (s, 2H), 7.34 (m, 5H).

[工程 3] 4-[1-ベンジルオキシカルボニル-(3R,4S)-イソプロピリデンジオキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

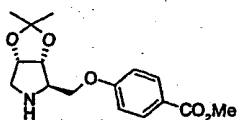


1-ベンジルオキシカルボニル-(3R,4S)-イソプロピリデンジオキシ-(2R)-ピロリジニルメタノール (312 mg, 0.64 mmol), 4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (67ml, 0.70 mmol) 及びトリフェニルフォスフィン (184 mg, 0.70 mmol) の THF (7 ml) 溶液に窒素気流下、0 °C で攪拌下に DIAD (138 ml, 0.70 mmol)

を滴下する。反応液を室温で3時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 10 g]、ヘキサン/酢酸エチル (4/1) 流分より標題物 (321 mg, 83%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (s, 6H), 1.03 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.80-4.27 (m, 4H), 4.84 (br, 1H), 5.01 and 5.08 (ABq, each $J = 12.2$ Hz, total 1H, amide isomers), 6.75-6.87 (m, 3H), 7.19-7.63 (m, 15H).

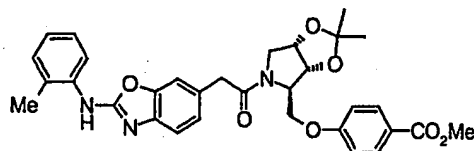
[工程 4] 4-[(3R, 4S)-イソプロピリデンジオキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



4-[1-ベンジルオキシカルボニル-(3R, 4S)-イソプロピリデンジオキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (2.37 g, 5.76 mmol) 及び 10% パラジウム/炭素 (240 mg) を エタノール (170 ml) に懸濁し、室温常圧攪拌下で1日間接触水素化を行う。触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 100 g]、クロロホルム/アセトン (20/1) 流分より標題物 (930 mg, 53%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.02 (dd, $J = 13.7, 4.1$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (dd, $J = 9.3, 6.6$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 9.5, 3.9$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

[工程 5] 4-[(3R, 4S)-イソプロピリデンジオキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



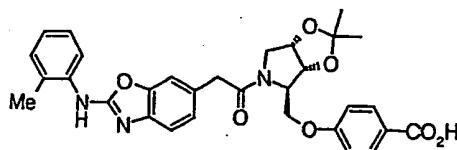
2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (184 mg, 0.651 mmol)、4-[(3R, 4S)-イソプロピリデンジオキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチルエステル (200 mg, 0.651 mmol)、EDC・HCl (187 mg, 0.977 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (132 mg, 0.977 mmol) 及びトリエチルアミン (0.45 ml, 3.26 mmol) の混合物をDMF (10 ml) 中、室温で22時間攪拌する。反応液を氷水 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗及び飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣を薄層シリカゲルを用いたクロマトグラフィーで [クロロホルム/アセトン (5/1)] にて分離精製し標題物 (389 mg, 100%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.67-3.78 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.13 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.80 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 572 (M⁺+1).

[工程 6] 4-[(3R, 4S)-3,4-イソプロピリデンジオキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸

の合成



4-[(3R, 4S)-イソプロピリデンジオキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ペンゾキサゾリルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチルエステル (188 mg, 0.329 mmol) の THF (15 ml) 溶液に 0.25 N NaOH (15 ml) を加え、室温で 17 時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮する。得られる残渣に 1 N HCl を加え酸性とする。析出結晶を減圧下に濾取、水洗後、減圧下に乾燥して標題物 (149 mg, 81%) を無色固形物として得た。

IR (ATR) 2989, 2939, 1685, 1639, 1604, 1576, 1510 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.18, 1.23, 1.25 and 1.30 (each s, total 6H, amide isomers), 2.39 (s, 3H), 3.65 and 3.69 (each d, $J = 6.1$ and 5.4 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.74 and 3.78 (each s, total 1H, amide isomers), 3.82 and 3.85 (each s, total 1H, amide isomers), 3.92 and 3.95 (each d, $J = 7.8$ and 6.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 4.11-4.20 (m, 2H), 4.43 and 4.54 (m and t, $J = 4.4$ Hz, total 1H, amide isomers), 4.74 (dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.84 and 4.92 (each t, $J = 4.4$ and 3.9 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.00 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.31 and 7.33 (each s, total 1H, amide isomers), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 and 7.89 (each dd, each $J = 9.1, 2.2$ Hz, total 2H, amide isomers), 9.61 (br, 1H);

MS (ESI) m/z 558 ($M^+ + 1$);

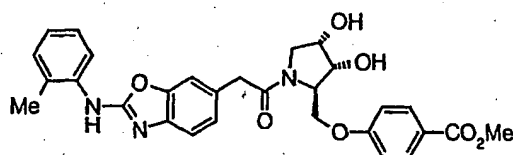
Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$: C, 65.30; H, 5.73; N, 7.37.

Found: C, 65.46; H, 5.67; N, 7.04.

実施例 10

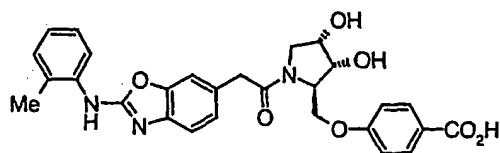
4-[(3R, 4S)-ジヒドロキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 :

[工程 1] 4-[(3R, 4S)-ジヒドロキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



4-[(3R, 4S)-イソプロピリデンジオキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (201 mg, 0.352 mmol) 及びHClガスを導入した-メタノール (20 ml) の混合物を室温で16時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮する。得られる残渣に水 (30ml) を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和 炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標題物 (144 mg, 77%) をアモルファスとして得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

[工程 2] 4-[(3R, 4S)-ジヒドロキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 の合成



4-[(3R, 4S)-ジヒドロキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル

ルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (144 mg, 0.271 mmol) の THF (4 ml) 溶液に 0.25 N NaOH (4 ml) を加え室温で 21 時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮する。残渣に 1 N HCl を加えて酸性にし、クロロホルム/メタノール (10/1) の混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィーで [クロロホルム/メタノール (10/1)] で精製し標題物 (24 mg, 17%) を無色アモルファスとして得た。

IR (ATR) 3205, 3060, 2937, 1687, 1639, 1604, 1576, 1512, 1487, 1439 cm^{-1} ;

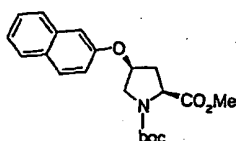
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.30 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 3H), 4.00 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.08 (br, 2H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.30 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 9.60 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 518 ($M^+ + 1$).

実施例 11

4-[(2S, 4S)-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

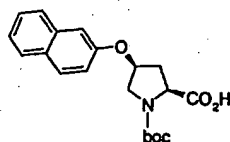
[工程 1] (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステルの合成



(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステル (4.22 g, 17.2 mmol)、2-ナフトール (2.73 g, 18.9 mmol)

及びトリフェニルフォスフィン (4.96 g, 18.9 mmol) の THF (80 ml) 溶液に、窒素気流下、室温で攪拌下に DIAD (3.72 ml, 18.9 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 600 g]、クロロホルム/酢酸エチル (10/1) 流分より標題物 (5.37 g) をアモルファスとして得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

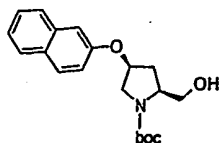
[工程 2] (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルカルボン酸の合成



(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステル (5.37 g) の THF (116 ml) 溶液に 0.25 N NaOH (16 ml, 29.0 mmol) を加え室温で一晩攪拌する。反応液を減圧下に濃縮して得られる残渣に 1 N HCl を加えて酸性とした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をヘキサン-クロロホルムから再結晶し標題物 [4.44 g, 85% (2 step s)] を白色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.37 and 1.41 (each s, total 9H, amide isomers), 2.26 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 7.02-7.86 (m, 7H).

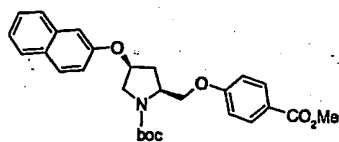
[工程 3] (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルメタノール



(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルカルボン酸 (1.12 g, 3.13 mmol) の THF (30 ml) 溶液に 0 °C 攪拌下にボラン-ジメチルスルフィド (0.63 ml, 6.3 mmol) を加え、反応混合液を 50 °C で 1.5 時間攪拌する。反応液を室温に 0 °C 冷却し、水 (20 ml) を加えて酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 50 g]、クロロホルム/メタノール (50/1) 流分より標題物 (1.10 g, 100%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (s, 9H), 2.45 (m, 1H), 3.58-4.80 (m, 4H), 5.01 (br, 1H), 7.04-7.99 (m, 7H).

[工程 4] 4-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

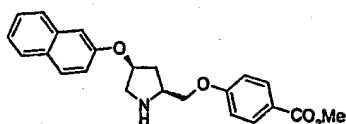


(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルメタノール (640 mg, 1.86 mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (283 mg, 1.86 mmol) 及びトリフェニルフォスフィン (488 mg, 1.86 mmol) の THF (18 ml) 溶液に、窒素気流下、室温で攪拌しながら DIAD (0.37 ml, 1.86 mmol) を加え、反応液を室温で一晩攪拌する。反応液を減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 100

g]、ヘキサン/酢酸エチル (2/1) 流分より標題物 (830 mg, 93%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 and 1.51 (each s, total 9H, amide isomers), 2.34 (m, 1H), 2.53 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.72–3.85 (m, 1H), 3.86 and 3.87 (each s, total 3H, amide isomers), 4.17 (m, 1H), 4.26–4.52 (m, 2H), 5.06 (br, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (br, 2H), 7.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.64–8.02 (m, 5H).

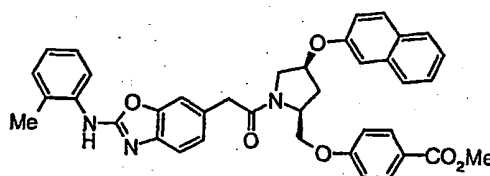
[工程 5] 4-[(2S, 4S)-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



4-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (870 mg, 1.74 mmol) の塩化メチレン (24 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (6 ml) を加え、反応液を室温で一晩攪拌する。反応液を減圧下に濃縮して得られる残渣に、氷冷下で1 N NaOHを加えてアルカリ性にした後、塩化メチレンで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル100 g]、ヘキサン/酢酸エチル (2/1) 流分より標題物 (750 mg, 100%) を黒色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99 (dd, $J = 14.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.22 (dd, $J = 12.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.86 and 3.87 (each s, total 3H, amide isomers), 4.11 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.0$

Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 (dt, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 2H).
 [工程 6] 4-[(2S, 4S)-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



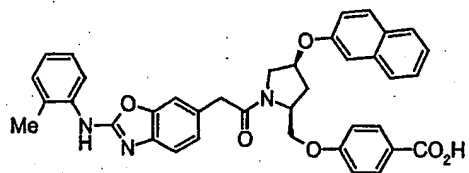
2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (141 mg, 0.50 mmol)、4-[(2S, 4S)-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸メチルエステル (189 mg, 0.50 mmol)、EDC・HCl (144 mg, 0.75 mmol)、HOBT (101 mg, 0.75 mmol) 及びトリエチルアミン (0.35 ml, 2.50 mmol) の混合物を DMF (10 ml) 中、室温で 16 時間攪拌する。反応液を氷水 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を氷水及び飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用い [クロロホルム/アセトン (5/1)] で分離精製し標題物 (312 mg, 97%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 and 2.36 (each s, total 3H, amide isomers), 2.38 and 2.57 (m and d, $J = 14.5$ Hz, total 1H, amide isomers), 3.74 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.88 and 3.94 (m and dd, $J = 12.7, 5.2$ Hz, total 1H, amide isomers), 4.17-4.31 (m, 2H), 4.56 (dd, $J = 9.3, 3.7$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.12 (br, 1H), 6.83 and 6.86 (br and d, $J = 8.8$ Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1

H), 8.39 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 10.3$ Hz, 2H), 7.94 and 7.98 (each d, each $J = 8.6$ Hz, total 2H, amide isomers), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 642 ($M^+ + 1$).

[工程 7] 4-[(2S, 4S)-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸の合成



4-[(2S, 4S)-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-(2-ナフチルオキシ)-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (312mg, 0.486 mmol) の THF (20 ml) 溶液に0.25 N NaOH (20 ml)を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮する。得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (253 mg, 83%) を淡桃色固形物として得た。

IR (ATR) 3060, 2941, 2879, 1682, 1639, 1603, 1576, 1510, 1439 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.30 (s, 3H), 2.31-2.44 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.86 and 3.89 (each s, total 1H, amide isomers), 3.99-4.78 (m, 5H), 5.25 and 5.32 (each m, total 1H, amide isomers), 7.02-7.10 (m, 4H), 7.16 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.77-7.89 (m, 7H), 9.62 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 470 ($M^+ + 1$);

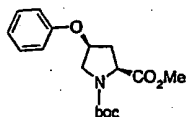
Anal. Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 70.68; H, 5.46; N, 6.51.

Found: C, 70.51; H, 5.41; N, 6.27.

実施例 12

4-[(2S, 4S)-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-フェノキシ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

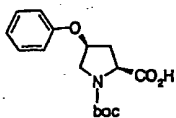
[工程 1] (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フェノキシ-2-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステルの合成



(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステル (4.69 g, 19.1 mmol)、フェノール (1.98 g, 21.0 mmol) 及びトリフェニルフォスフィン (5.51 g, 21.0 mmol) の THF (80 ml) 溶液に、窒素気流下、室温で攪拌下に DIAD (4.13 ml, 21.0 mmol) を加え、反応液を室温で一晩攪拌する。反応液を減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 700 g]、クロロホルム/酢酸エチル (10/1) 流分より標題物 (5.31 g, 86%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 and 1.48 (each br, total 9H, amide isomers), 2.48 (m, 1H), 3.75 (br, 3H), 4.42-4.96 (m, 2H), 6.88-7.35 (m, 5H).

[工程 2] (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フェノキシ-2-ピロリジニルカルボン酸の合成

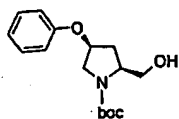


(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フェノキシ-2-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステル (5.31 g, 16.5 mmol) の THF (132 ml) 溶液に 0.25 N NaOH (132 ml, 33.0 mmol) を加え、反応液を室温で一晩攪拌する。反応液を減圧下

に濃縮して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる粗結晶をヘキサン-クロロホルムから再結晶して標題物 (2.96 g, 58%) を白色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.36 (s, 9H), 2.16 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.71 (dt, $J = 12.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.26 (dt, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H).

[工程 3] (2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フェノキシ-2-ピロリジニルメタノールの合成

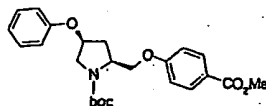


(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フェノキシ-2-ピロリジニルカルボン酸 (2.39 g, 7.76 mmol) の THF (50 ml) 溶液に、0 °C で攪拌下にボラン-ジメチルスルフィド (1.55 ml, 15.5 mmol) を加え、反応混合液を同温度で 10 分、さらに 50 °C で 2 時間攪拌する。反応液を 0 °C に冷却し、水 (30 ml) を加えて酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 60 g]、クロロホルム/メタノール (50/1) 流分より標題物 (2.83 g, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.95 (br, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.56-3.74 (m, 3H), 3.89-4.52 (m, 3H), 4.85 (br, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz).

[工程 4] 4-[(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フェノキシ-2-ピロリジ

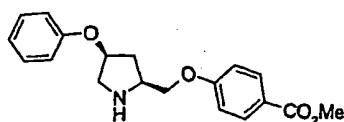
ニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フェノキシ-2-ピロリジニルメタノール (1.16 g, 3.25 mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (494 mg, 3.25 mmol) 及び トリフェニルホスフィン (852 mg, 3.25 mmol) の混合物をTHF (30 ml) 中、窒素気流下室温で攪拌しながら DIAD (0.64 ml, 3.25 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応混合物を室温で20分、80 °Cで8時間攪拌する。反応液を冷却後、減圧下に濃縮する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル200 g]、クロロホルム/アセトン (20/1) 流分より標題物 (2.07 g, 100%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.56 (s, 9H), 2.30 (m, 1H), 2.47 and 2.49 (each br, total 1H, amide isomers), 3.69-3.80 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.08-4.49 (m, 2H), 4.94 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H).

[工程 5] 4-[(2S,4S)-4-フェノキシ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチルエステルの合成

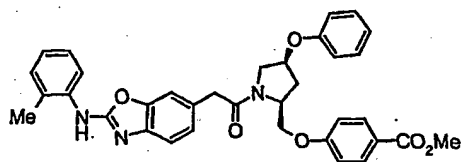


4-[(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フェノキシ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (2.02 g, 3.25 mmol) の 塩化メチレン (100 ml)

溶液にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で5時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮する。残渣を塩化メチレン (50 ml) で希釈し、1 N NaOHで洗浄する。有機層を分配し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル70 g]、クロロホルム/アセトン(10/1)~クロロホルム/メタノール (10/1) 流分から標題物 (970 mg, 91%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.88 (dd, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.39 (qq, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 2.83 (br, 1H), 3.19 (dd, J = 12.0, 5.1 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.07 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

[工程 6] 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-4-フェノキシ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



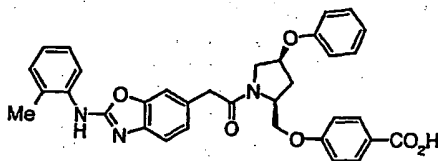
2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (351 mg, 1.07 mmol)、4-[(2S,4S)-4-フェノキシ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸メチルエステル (303 mg, 1.07 mmol)、EDC・HCl (308 mg, 1.61 mmol)、HOBt (218 mg, 1.61 mmol) 及びトリエチルアミン (0.74 ml, 5.35 mmol) の混合物をDMF (10 ml) 中、室温で21時間攪拌する。反応液を氷水 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を氷水及び飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラ

フイーにて精製し [シリカゲル40 g]、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分より
 標題物 (640 mg, 100%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17-2.52 (m, 5H), 3.68-3.80 (m, 3H), 3.86 (s, 3H),
 3.88 (m, 1H), 4.12-4.29 (m, 1H), 4.53 (dd, $J = 13.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.62
 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1
 H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.39
 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$
 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 592 ($M^+ + 1$).

[工程 7] 4-[(2S, 4S)-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-
 セチル]-4-フェノキシ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 の合成



4-[(2S, 4S)-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-
 4-フェノキシ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (640 mg, 1.
 07 mmol) のTHF (30 ml) 溶液に0.25 N NaOH (30 ml)を加え、室温で14時間攪拌
 する。反応液を減圧下に濃縮する。残渣に1 N HClを加えて析出結晶を減圧濾
 取、水洗後、減圧で乾燥して標題物 (366 mg, 60%) を淡桃色固形物として得
 た。

IR (ATR) 3060, 2985, 2941, 1687, 1639, 1603, 1576, 1489, 1439 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.17-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.39-4.27 (m, 7
 H), 5.09-5.20 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.01-7.10 (m, 5H), 7.2
 5-7.33 (m, 7H), 7.80-7.89 (m, 3H), 9.64 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 470 ($M^+ + 1$);

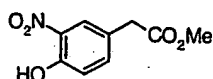
Anal. Calcd for $C_{34}H_{31}N_3O_6 \cdot 1.0H_2O$: C, 68.56; H, 5.58; N, 7.05.

Found: C, 68.77; H, 5.61; N, 7.00.

実施例 13

4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-5-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 :

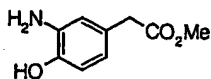
[工程 1] 4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル酢酸 メチル エステルの合成



4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル酢酸 (2.0 g, 10.1 mmol) を メタノール/トルエン (1:10, 55 ml) に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 Mヘキサン溶液、5.0 ml)を滴下する。反応液を室温で50分攪拌後、減圧下に溶媒を留去する。残渣を酢酸エチルで希釈し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水洗浄する。酢酸エチル抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標題物 (2.15 g, 100%) を黄色固形物として得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 10.53 (s, 1H).

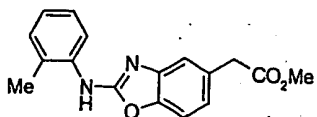
[工程 2] 3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステルの合成



4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル酢酸 メチル エステル (2.15 g, 10.1 mmol) 及び 5% パラジウム / 炭素 (2.15 g) を メタノール (100 ml) に懸濁し、室温、常圧で攪拌下に20時間接触水素化を行う。反応液の触媒を濾別し、濾液を減圧下に溶媒を留去して標題物 (1.72 g, 93%) を褐色固形物として得た。(本化

化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

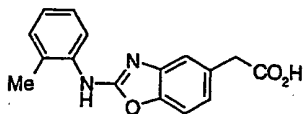
[工程 3] 2-(2-メチルフェニルアミノ)-5-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステルの合成



3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (1.72 g, 9.49 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、室温攪拌下にチオイソシアン酸 o-トリル (1.91 ml, 14.3 mmol) を加え、24時間室温で攪拌する。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (3.49 g, 16.1 mmol) を加え、さらに反応混合物を2.5時間室温で攪拌する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル100 g]、ヘキサン/酢酸エチル (2/1) 流分より標題物 [2.33 g, 83% (2 steps)] を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (s, 3H), 3.686 (s, 2H), 3.692 (s, 3H), 6.93 (b r, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.30 (dt, $J = 8.6, 0.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[工程 4] 2-(2-メチルフェニルアミノ)-5-ベンゾキサゾリル酢酸の合成

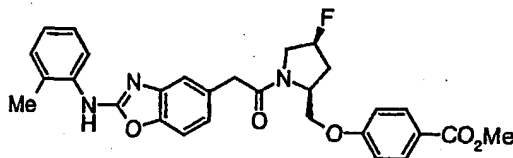


2-(2-メチルフェニルアミノ)-5-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (2.32 g, 7.86 mmol) をTHF (40 ml) に溶解し、室温攪拌下に0.25 N NaOH (40 ml)

を加え、15時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。得られる結晶を減圧濾取、水洗後、減圧下に乾燥して標題物 (894 mg) を淡黒色結晶性粉末として得た。さらに、水層をクロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出し、抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し標題物 (1.03 g) を無色固形物 (総収率 88%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 6.96 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.46 (br, 1H), 12.28 (br, 1H).

[工程 5] 4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-5-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



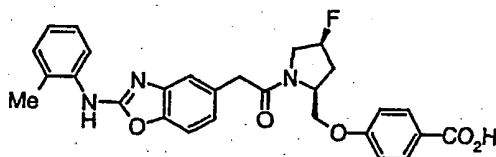
2-(2-メチルフェニルアミノ)-5-ベンゾキサゾリル酢酸 (282 mg, 1.0 mmol)、4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (253 mg, 1.0 mmol)、EDC·HCl (288 mg, 1.5 mmol)、HOBT (203 mg, 1.5 mmol) 及びトリエチルアミン (0.70 ml, 5.0 mmol) をDMF (5 ml) 中、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を氷水、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル50 g]、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分より標題物 (405 mg, 78%) を淡褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03-2.26 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.53 (dd, $J = 19$.

5, 15.1 Hz, 1H), 3.63-3.82 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.02-4.15 (m, 1H), 4.50-4.64 (m, 2H), 5.29 (d, $J = 52.7$ Hz, 1H), 6.8 and 7.03 (each d, $J = 8.8$ and 8.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.01 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 518 ($M^+ + 1$).

[工程 6] 4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-5-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 の合成



4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-5-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (405 mg, 0.783 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (20 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。得られる結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥し標題物 (200 mg, 81%) を無色結晶性粉末として得た。

IR (KBr) 3423, 3251, 2973, 2941, 1685, 1643, 1579 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.18-2.24 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.58-4.72 (m, 7H), 5.38 and 5.44 (each m, total 1H, amide isomers), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02-7.13 (m, 4H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 9.72 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 470 ($M^+ + 1$);

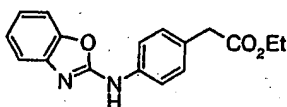
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$: C, 64.26; H, 5.43; F, 3.63; N, 8.03

Found: C, 64.07; H, 5.34; F, 3.66; N, 8.01.

実施例 14

4-[(2S, 4S)-1-[4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 :

[工程 1] 4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステルの合成

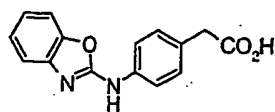


2-クロロベンゾキサゾール (1.00 g, 6.51 mmol) 及び 4-アミノフェニル酢酸エチル エステル (1.67 g, 6.51 mmol) をキシレン(10 mL) 中10時間加熱還流する。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1, v/v) 流分より 4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステル (2.08 g, 99 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.61 (2H, s), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.13 (td, 1H, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.24 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.67 (1H, broad s).

MS (ESI) m/z 297 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニル酢酸の合成

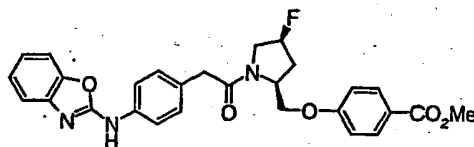


4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステル (2.08 g, 7.02 mmol) を THF (70 mL) に溶解し、0.25N NaOH (42.0 mL, 10.5 mmol) を室温で加える。反応液を 24時間攪拌後、反応混合物を 0 °C にて 1N HCl (50 mL) に注ぎ、析出する結晶を濾取し、4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニル酢酸 (1.85 g, 98 %) を固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.53 (2H, s), 7.12 (t, 1H, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 10.56 (1H, s), 12.27 (1H, broad s).

MS (ESI) m/z 269 (M⁺+1).

[工程 3] 4-[(2S, 4S)-1-[4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



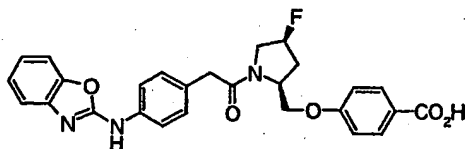
4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニル酢酸 (235 mg, 0.88 mmol)、4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (222 mg, 0.88 mmol)、HOBt (24.0 mg, 0.18 mmol) 及び トリエチルアミン (0.18 mL, 1.31 mmol) を DMF (8.8 mL) に溶解し、EDC · HCl (252 mg, 1.31 mmol) を加える。反応液を 3時間攪拌後、反応混合液に水 (30 mL) を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を

留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーで精製しヘキサン-酢酸エチル (1 : 2, v/v) 流分より 4-[(2S, 4S)-1-[4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (440 mg, 99 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.63 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.87 (3H, s), 3.76-4.07 (3H, m), 4.55 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.31 (1H, m), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 504 ($M^+ + 1$).

[工程 4] 4-[(2S, 4S)-1-[4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 の合成



4-[(2S, 4S)-1-[4-(2-ベンゾキサゾリルアミノ)フェニルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (440 mg, 0.87 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、室温で 0.25N NaOH (5.24 mL, 1.31 mmol) を加える。反応液を室温で 24 時間攪拌した後、反応混合物を 0 °C で、1N HCl (30 mL) に注ぎ、得られる結晶を濾取する。得られた結晶をクロロホルムに溶解し、飽和食塩水洗浄後、減圧下に溶媒を留去する。得られた粗結晶をクロロホルム-ヘキサンより再結晶し、標題物 (388 mg, 91 %) を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr) 3417, 3278, 3058, 2958, 1681, 1644, 1604, 1573, 1513, 1459, 1423 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.24-2.31 (2H, m), 3.63 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.77-3.92 (3H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 5.44 (1H, m), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 10.57 (1H, broad s), 12.63 (1H, s; broad s).

MS (ESI) m/z 504 ($M^+ + 1$);

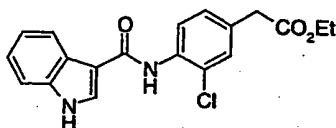
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 63.90; H, 5.16; N, 8.28.

Found C, 63.96; H, 5.48; N, 7.86.

実施例 15

4-[1-[3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

[工程 1] 3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 エチルエステルの合成

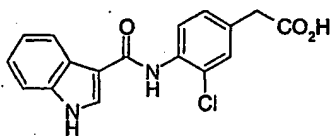


インドール-3-カルボン酸 (1.00 g, 6.21 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 エチル エステル (1.33 g, 6.22 mmol) 及び トリエチルアミン (1.80 mL, 12.9 mmol) の DMF (24 mL) 溶液に EDC \cdot HCl (1.78 g, 9.28 mmol) を加え、反応液を 70 $^{\circ}\text{C}$ で 24 時間攪拌する。反応液を室温に冷却後、水 (30 ml) 加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より 3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステル (1.25 g, 56

%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.32 (broad s, 1H), 8.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.82 (broad s, 1H).

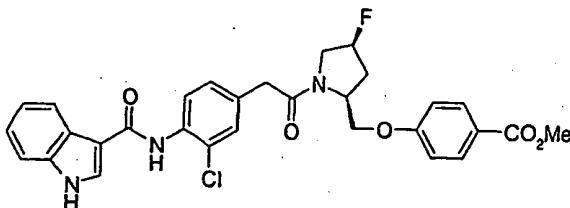
[工程 2] 3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸の合成



3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステル (1.25 g, 3.50 mmol) の THF (35 mL) 溶液に、攪拌下に 0.25N NaOH (21 mL, 5.23 mmol) を加え、反応液を室温で24時間攪拌する。反応液を0 °Cで攪拌下に1 N HCl (30 ml) に注ぎ、析出する結晶を濾取して3-クロロ-4-[N-(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (1.05 g, 91 %) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.61 (s, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.75 (broad s, 1H).

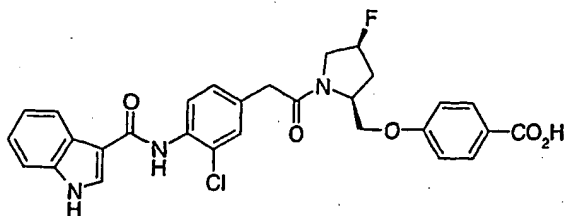
[工程 3] 4-[1-[3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 (1.05 g, 3.19 mmol)、4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (0.81 g, 3.19 mmol)、HOBt (86.3 mg, 0.64 mmol) 及びトリエチルアミン (0.68 mL, 4.79 mmol) のDMF (30 mL) 溶液に、EDC・HCl (0.92 g, 4.79 mmol)を加えた後、反応混合液を60 °Cで10時間攪拌する。反応液を室温に冷却後、水 (30 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。析出する結晶を濾取、水洗後、減圧下に乾燥し4-[1-[3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (0.73g, 40 %) を褐色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.22 - 2.36 (m, 2H), 3.70 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 - 3.97 (m, 3H), 4.39 - 4.44 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 11.76 (broad s, 1H).

[工程 4] 4-[1-[3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸の合成



4-[1-[3- クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (725 mg, 1.32mmol) のTHF - メタノール (60 mL, 5 : 1, v/v) 溶液に 0.25N NaOH (15.0 mL, 3.75 mmol) を加え、反応混合液を室温で18時間攪拌する。反応液を0℃で1N HCl (20 ml) に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗後減圧下に乾燥して4-[1-[3- クロロ-4-[(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 (399 mg, 55 %) を無色固形物として得た。

IR (KBr) 3220, 2975, 1637, 1604, 1513, 14245, 1403 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.27 - 2.33 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.81 - 4.05 (m, 3H), 4.40 - 4.49 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.81 (broad s, 1H).

FAB-MS m/z 550 ($M^+ + 1$);

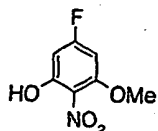
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_5 \cdot 3.25\text{H}_2\text{O}$: C, 57.24; H, 5.22; N, 6.91.

Found: C, 57.29; H, 5.55; N, 6.50.

実施例 16

4-[(4S)-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]オキシアセチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 :

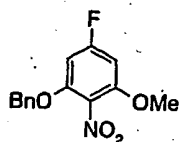
[工程 1] 5-フルオロ-3-メトキシ-2-ニトロフェノールの合成



3,5-ジフルオロ-2-ニトロアニソール (8.29 g, 43.8 mmol) を 10 N NaOH (13.1 ml, 131 mmol) 及び DMSO (25 ml) 中、50 °C で 5 時間攪拌する。冷却後、反応液を 1 N HCl (200 ml) に注ぎ、酢酸エチル (300 ml) で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄 (2 × 100 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (4:1) 流分より標題物 (4.14 g, 51%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.94 (s, 3 H), 6.28 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1 H), 10.92 (s, 1 H).

[工程 2] ベンジル 5-フルオロ-3-メトキシ-2-ニトロフェニル エーテルの合成

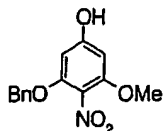


5-フルオロ-3-メトキシ-2-ニトロフェノール (4.14 g, 22.1 mmol)、臭化ベンジル (3.2 ml, 26.5 mmol) 及び炭酸カリウム (4.58 g, 33.2 mmol) を DMF (200 ml) 中、70 °C で 5 時間攪拌する。反応液を、水 (200 ml) に注ぎ、酢酸エチル (300 ml) で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄 (200 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (4:1) 流分より標

題物 (6.13 g, 100%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (s, 3 H), 5.13 (s, 2 H), 6.35 (dd, $J = 10.3$, 2.2 Hz, 1 H), 6.38 (dd, $J = 10.3$, 2.2 Hz, 1 H), 7.33–7.38 (m, 5 H).

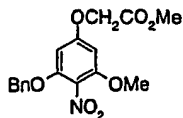
[工程 3] 3-ベンジルオキシ-5-メトキシ-4-ニトロフェノールの合成



ベンジル 5-フルオロ-3-メトキシ-2-ニトロフェニル エーテル (5.35 g, 19.3 mmol) を 10 N NaOH (5.8 ml, 58.0 mmol) 及び DMSO (20 ml) 中、15 時間攪拌する。反応液を 1 N HCl (100 ml) に注ぎ、エーテル (300 ml) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄 (2 × 100 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-酢酸エチル (4:1) 流分より標題物 (1.43 g, 27%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (s, 3 H), 5.08 (s, 2 H), 6.10 (dd, $J = 10.8$, 2.2 Hz, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 7.34 (m, 5 H).

[工程 4] 3-ベンジルオキシ-5-メトキシ-4-ニトロフェノキシ酢酸メチル エステルの合成

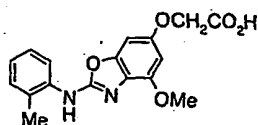


3-ベンジルオキシ-5-メトキシ-4-ニトロフェノール (1.43 g, 5.20 mmol)、炭酸カリウム (1.08 g, 7.79 mmol) 及び プロモ酢酸 メチル エステル (591 μl , 6.24 mmol) を DMF (10 ml) 中、室温で 2 日間攪拌する。反応液を水 (200 ml) に

注ぎ、エーテル(200 ml)で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄(200 ml)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-酢酸エチル(2:1)流分より標題物(1.53 g, 85%)を黄色結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.79 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 7.35 (m, 5 H).

[工程 5] 3-ベンジルオキシ-5-メトキシ-4-ニトロフェノキシ酢酸の合成

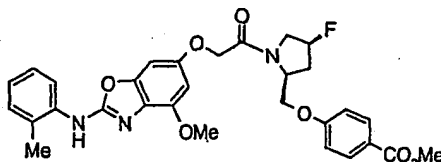


3-ベンジルオキシ-5-メトキシ-4-ニトロフェノキシ酢酸 メチル エステル (1.53 g, 4.41 mmol) を エタノール (50 ml) に溶解し、5%パラジウム/炭素 (1 g) を加え、室温常圧で15時間接触水素化を行う。反応混合物をセライトを用い、減圧下に不溶物を濾別する。濾液を室温攪拌し、ここに2-トリルイソチオシアン酸 (711 μl , 5.29 mmol) を加える。反応液を室温で15時間攪拌後、酸化第二水銀 (黄色) (1.62 g, 7.50 mmol) を加え、さらに4時間加熱還流する。室温まで冷却後、反応液をセライトを用いて減圧下に濾取して不溶物を濾別後、濾液を減圧で溶媒留去する。得られる油状の残渣を THF (35 ml) に溶解し、0.25N NaOH (35 ml, 8.75 mmol) を加えて室温で15時間攪拌する。反応液を1 N HCl (100 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール (4:1, 2 \times 200 ml) 混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。残渣にクロロホルム-ヘキサンを加えて晶析し、標題物 (487 mg, 34%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.29 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.70 (s, 2 H), 6.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 1

H), 7.22-7.24 (m, 2 H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H).

[工程 6] 4-[(4S)-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]オキシアセチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]オキシ酢酸 (160 mg, 0.49 mmol) 及び4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (125 mg, 0.49 mmol) を DMF (4 ml) に溶解し、EDC・HCl (144 mg, 0.75 mmol)、HOBt、及びDMAPを加え、室温で一晩攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分を集め、さらに薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (TLC) でクロロホルム-メタノール (20:1, v/v) で精製し4-[(4S)-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]オキシアセチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (228 mg, 83%) を淡褐色固形物として得た。

IR (KBr) 2950, 1714, 1645, 1591 cm^{-1} ;

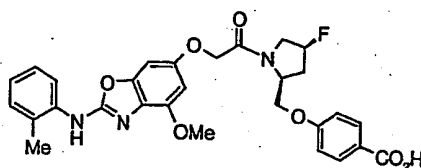
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.42 (dd, $J = 15.1, 19.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.39 (dd, $J = 4.0, 9.2$ Hz, 1H), 4.51 (br, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.13-5.30 (series of m, total 1H), 6.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.35 (br, 1H), 7.87 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 564 (M+H)⁺;

Anal. Calcd for $C_{30}H_{30}FN_3O_7 \cdot H_2O$: C, 61.96; H, 5.55; N, 7.22.

Found: C, 61.77; H, 5.55; N, 6.97.

[工程 7] 4-[(4S)-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]オキシアセチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 の合成



4-[(4S)-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]オキシアセチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (225 mg, 0.40 mmol) を THF 4 ml) 及び メタノール (1 ml) に溶解し、0.25N NaOH (2等量)を加え、室温で一晩攪拌する。反応液をクロロホルム-メタノール (5:1, v/v)で希釈し、これを1N HClで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分を集め、さらに薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (TLC)でクロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 精製し4-[(4S)-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]オキシアセチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 (161 mg, 73%) を白色粉末として得た。

IR (KBr) 2951, 1645, 1593 cm^{-1} ;

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.29 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 3.57 (d, J = 13.6, 31.9 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.06-4.25 (series of m, total 1H), 4.48 (m, 1H), 5.49 (series of d, J = 52.7 Hz, total 1H), 6.49 (series of d, J = 2.4 Hz, total 1H), 6.79 (series of d, J = 2.4

Hz, total 1H), 7.01 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 9.41 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 550 ($M+H$)⁺;

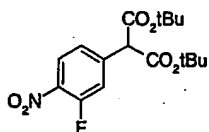
Anal. Calcd for $C_{29}H_{28}FN_3O_7 \cdot 2H_2O$: C, 59.48; H, 5.51; N, 7.18.

Found: C, 59.61; H, 5.13; N, 6.89.

実施例 17

4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及び Isomer B:

[工程 1] (3-フルオロ-4-ニトロフェニル)マロン酸 ジ-tert-ブチル エステルの合成

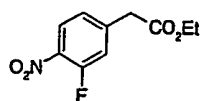


2,4-ジフルオロニトロベンゼン (17.4 g, 109 mmol) 及び マロン酸 ジ-tert-ブチル エステル (27.0 ml, 120 mmol) を THF (400 ml) に溶解し、0 °C で攪拌下に水素化ナトリウム (60% 油性; 4.82 g, 120 mmol) を徐々に加えた後、反応混合液を室温で一晩攪拌する。反応液を 1.0N-HCl (300 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (20 : 1 ~ 10 : 1) 流分より (3-フルオロ-4-ニトロフェニル)マロン酸 ジ-tert-ブチル エステル (5.17 g, 13%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (s, 18 H), 4.51 (s, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz,

2 H), 7.42 (dd, $J = 11.6, 2.0$ Hz, 1 H), 8.05 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H).

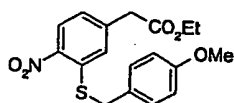
[工程 2] 3-フルオロ-4-ニトロフェニル酢酸 エチル エステルの合成



(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)マロン酸 ジ-tert-ブチル エステル (5.11 g, 14.4 mmol) の 塩化メチレン (50 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (25 ml) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮して無色の固形物が得られた。これに 濃硫酸 (1 ml) 及び エタノール (50 ml) を加え、2時間加熱還流する。反応液を室温に冷却後、減圧下に濃縮する。得られる残渣に氷水 (100 ml) を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して 3-フルオロ-4-ニトロフェニル酢酸 エチル エステル (3.15 g, 96%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 4.18 (q, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 2 H), 8.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H).

[工程 3] 3-(4-メトキシベンジルチオ)-4-ニトロフェニル酢酸 エチル エステルの合成

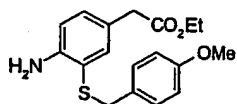


3-フルオロ-4-ニトロフェニル酢酸 エチル エステル (2.09 g, 9.20 mmol) 及び 4-メトキシフェニルベンジルチオール (3.85 ml, 27.6 mmol) の N-メチルピロリドン (30 ml) 溶液に0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60% 油性, 440 mg,

11.0 mmol) を徐々に加える。添加終了後、反応混合液を室温で5時間攪拌する。反応液を1.0N-HCl (30 ml)に注ぎ、エーテルで抽出する。抽出液を水洗(2回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (3 : 1) 流分より 3-(4-メトキシベンジルチオ)-4-ニトロフェニル酢酸 エチル エステル (3.37 g, quant.) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 3.65 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.16 (s, 2 H), 4.17 (q, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H).

[工程 4] 3-(4-メトキシベンジルチオ)-4-アミノフェニル酢酸 エチル エステルの合成

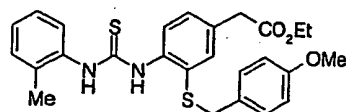


3-(4-メトキシベンジルチオ)-4-ニトロフェニル酢酸 エチル エステル (3.33 g, 9.22 mmol)、塩化アンモニウム (542 mg, 10.1 mmol) 及び還元鉄粉末 (2.57 g, 46.1 mmol) のエタノール/THF/水 (2 : 2 : 1, 75 ml) 溶液を攪拌下に1.5時間加熱還流する。反応液を冷却後、不溶物を濾別する。濾液を減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水に注いで中和後、クロロホルム-メタノール混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-酢酸エチル (20 : 1) 流分より3-(4-メトキシベンジルチオ)-4-アミノフェニル酢酸 エチル エステル (2.64 g, 86%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.90 (s, 2 H), 4.16 (q, $J = 14.0, 7.2$ Hz, 2 H), 4.24 (brs, 2 H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 332 (M^+H).

[工程 5] 4-[N'-(2-メチルフェニル)チオウレイド]-3-(4-メトキシベンジルチオ)フェニル酢酸 エチル エステルの合成

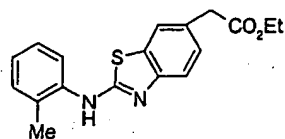


3-(4-メトキシベンジルチオ)-4-アミノフェニル酢酸 エチル エステル (2.55 g, 7.69 mmol) 及び イソシアン酸 *o*-トリル (1.74 ml, 8.46 mmol) の アセトニトリル (20 ml) 溶液を 60 °Cで一晩攪拌する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (3 : 1) 流分より 4-[N'-(2-メチルフェニル)チオウレイド]-3-(4-メトキシベンジルチオ)フェニル酢酸 エチルエステル (1.66 g, 45%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.13 (q, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 2 H), 6.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.21-7.34 (series of m, 6 H), 7.60 (brs, 1 H), 8.10 (brs, 1 H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H).

MS (ESI) m/z 481 (M^+H).

[工程 6] 2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリル酢酸 エチル エステルの合成

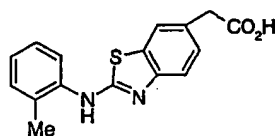


4-[N'-(2-メチルフェニル)チオウレイド]-3-(4-メトキシベンジルチオ)フェニル酢酸 エチルエステル (1.63 g, 3.40 mmol) 及び 酸化第二水銀 (黄色) (1.10 g, 16.4 mmol) をエタノール (50 ml) 中、70 °C で1時間攪拌する。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗及び飽和炭酸水素ナトリウム水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (3 : 1) 流分より2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリル酢酸 エチル エステル (922 mg, 83%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 4.14 (q, J = 14.4, 7.6 Hz, 2 H), 7.17-7.22 (m, 2 H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (brs, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.00 (brs, 1 H).

MS (ESI) m/z 327 (M⁺+H).

[工程 7] 2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリル酢酸の合成



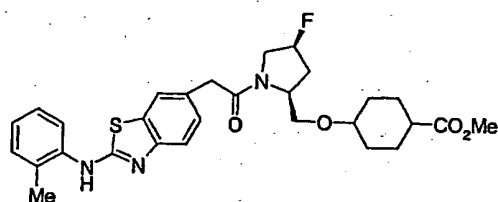
2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリル酢酸 エチル エステル (907 mg, 2.78 mmol) を THF-メタノール (1 : 1, 20 ml) に溶解し、1.0M-NaOH (8.34 ml, 8.34 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧下に濃縮する。得られる残渣に1.0N-HClを加えて酸性にする。得られる結晶を減圧濾取、水洗

後、減圧下に60℃で乾燥して 2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリル酢酸 (675 mg, 81%) を白色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.59 (s, 3 H), 3.88 (s, 2 H), 7.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.44-7.46 (m, 1 H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 299 (M^+H).

[工程 8] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



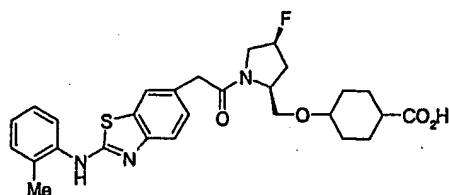
4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (259 mg, 1.00 mmol)、2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリル酢酸 (328 mg, 1.10 mmol) 及びEDC・HCl (288 mg, 1.50 mmol) のDMF (10 ml) 溶液に HOBt (14.0 mg, 0.10 mmol) を加え室温で一晩攪拌する。反応液を水 (30 ml) に注ぎ酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1 : 4) 流分より2種のジアステレオ異性体の混合物の4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (409 mg, 76%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.20-1.30 (m, 1 H), 1.39-1.55 (m, 2 H), 1.56-1.72 (m, 2 H), 1.77-1.92 (m, 3 H), 1.99-2.15 (m, 3 H), 2.

20-2.55 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.20-3.40 (series of m, 6 H), 3.66, 3.70 and 3.72 (s, total 3 H), 5.15-5.30 (m, 1 H), 7.16-7.20 (m, 2 H), 7.26-7.28 (m, 3 H), 7.45 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1 H), 7.50-7.53 (m, 1 H), 7.64-7.67 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 540 (M^+H).

[工程 9] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及びIsomer B の合成



2種のジアステレオ異性体の混合物の4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (397 mg, 0.74 mmol) のメタノール-THF (1: 1, 10 ml) 溶液に0.25M-NaOH (8.83 ml, 2.21 mmol)を加え、室温で一晩攪拌する。反応液を1N-HCl (20 ml)に注ぎ、クロロホルム-メタノールの混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して2種のジアステレオ異性体の混合物の 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾチアゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (468 mg, 89%) を無色アモルファスとして得た。2種のジアステレオ異性体の混合物は、HPLC (Shimpack PRC-ODS/30 mm × 250 mm, アセトニトリル : 0.02N-酢酸ナトリウム緩衝液 = 1 : 1, 20 ml/min) で分離可能であり、Isomer A及びIsomer B をそれぞれ無色アモルファスとして得た。

Isomer A ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.18-1.31 (m, 2 H), 1.43-1.55 (m, 2 H), 2.05-2.15 (m, 6 H), 2.21-2.48 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.23-4.24 (series of m, 6 H), 5.16-5.30 (m, 1 H), 7.17-7.29 (m, 4 H), 7.44-7.52 (m, 3 H), 7.58 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 526 (M^+H).

Isomer B ;

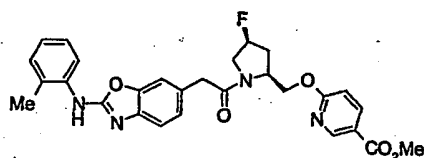
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.22-1.30 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.68-2.02 (m, 6 H), 2.10-2.18 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.22-2.50 (m, 2 H), 3.33-4.48 (series of m, 6 H), 5.14-5.29 (m, 1 H), 7.17-7.27 (m, 5 H), 7.43-7.50 (m, 3 H);

MS (ESI) m/z 526 (M^+H).

実施例 18

6-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸:

[工程 1] 6-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸 メチル エステルの合成

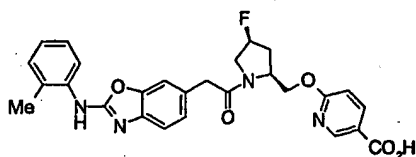


6-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸 メチル エステル (202.0 mg, 0.794 mmol)、2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (224.2 mg, 0.794 mmol)、HOBt (21.5 mg, 0.159 mmol) をDMF (8.5 ml) に溶解し、室温攪拌下にEDC·HCl (228.4 mg, 1.192 mmol) を加える。反応液をさらに室温で一晩攪拌する。反応液に水 (30 ml)を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を

留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-酢酸エチル (5:1, v/v) 流分より標題物 (370.1 mg, 90%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02-2.30 (1H, m, CH_2), 2.34, 2.35 (total 3H, s, ArMe), 2.38-2.53 (1H, m, CH_2), 3.65-4.83 (total 10H, series of m, including 3H, s at (3.88, 3.90), 5.28 (1H, br d, $J = 53.9$), 6.71-8.88 (total 11 H, series of m, ArH, NH).

[工程 2] 6-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸 の合成



6-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸 メチル エステル (370.1 mg, 0.714 mmol) を THF (7.5 ml) に溶解し、室温で 0.25N NaOH (7.5 ml) を加える。反応液を 50 °C で一晩攪拌する。反応液を減圧で濃縮し、ここに 1N HCl を加えて酸性とする。得られる結晶を減圧下に濾取、水洗後、50 °C で減圧乾燥し標題物 (214.8 mg, 60%) を淡褐色アモルファスとして得た。

IR (KBr) 1683, 1637, 1600, 1573, 1244 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.13-2.41 (5H, m, including 3H, s at (2.31), 3.30-4.72 (total 7H, series of m), 5.43 (1H, br d, $J = 52.8$ Hz), 6.86-7.42 (total 9H, series of m), 7.79 (1H, m), 8.10-8.22 (1H, m), 8.71 (1H, m).

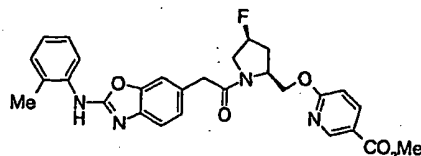
MS (ESI) m/z 505 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 59.01; H, 5.50; N, 10.19; F, 3.46.

Found: C, 59.38; H, 5.31; N, 9.73; F, 3.30.

実施例 19

6-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-
 (2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸 メチル エステル:



6-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-
 (2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸 (51.6 mg, 0.1023mmol) をメタノール/ベンゼン (1/1, v/v) (1.5 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液, 0.08 ml, 0.1534mmol) を滴下する。滴下終了後、反応液を室温で3時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去し、得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分より標題物 (44.4 mg, 84%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.02-2.30 (1H, m), 2.34, 2.35 (total 3H, s), 2.38-2.53 (1H, m), 3.65-4.83 (total 10H, series of m, including total 3H, s at δ 3.88, 3.90), 5.28 (1H, br d, J = 53.9), 6.71-8.88 (total 11H, series of m).

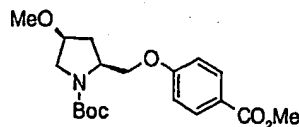
MS (ESI) m/z 519 (M⁺ +1).

実施例 20

4-[(4S)-メトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-
 (2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及び Isomer B:

[工程 1] 4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニ

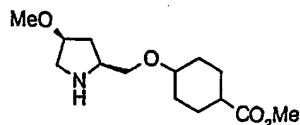
ルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (1.03 g, 2.92 mmol) 及び ヨウ化メチル (300 μ l, 5.91 mmol) を DMF (20 ml) に溶解し、0 $^{\circ}$ C で攪拌下に水素化ナトリウム (60% 油性; 145 g, 3.62 mmol) を徐々に加える。水素化ナトリウムを全量加えた後、反応混合液をさらに室温で一晩攪拌する。反応液を 水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 流分より4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (943 mg, 88%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (s, 9H), 2.03 (br, 1H), 2.27 (dd, $J = 1.6, 14.0$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.91-4.00 (br. m, 2H), 4.12-4.36 (br. m, 2H), 6.94 (br, 2H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[工程 2] 4-[(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

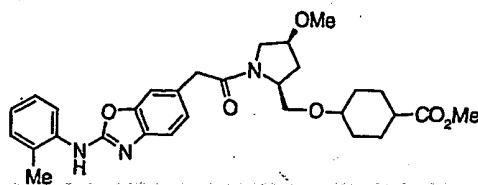


4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (943 mg, 2.56 mmol) を エタノール (10 ml) 及

び酢酸 (1 ml) に溶解し、ロジウム-アルミナ (500 mg) を加え、室温、5気圧で一晩接触水素化を行う。反応液の触媒を濾別し、濾液を減圧で溶媒留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) 流分より4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (819 mg, 86%) を淡黄色油状物として得た。4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (819 mg, 2.20 mmol) を塩化メチレン (9 ml) に溶解し、0 °C でトリフルオロ酢酸 (4 ml) を加えた後、室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を1N NaOHと処理してアルカリ性とした後、クロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して4-[(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (2.53 g, 81%) を淡黄色油状物として得た。(2種のジアステレオ異性体の混合物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 5.1, 11.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.21 (br, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.35-3.44 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.68 (br, 1H).

[工程 3] 4-[(4S)-メトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (218 mg, 0.77 mmol)

及び 4-[(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル (210 mg, 0.77 mmol) を DMF (7 ml) に溶解し、EDC·HCl (235 mg, 1.22 mmol)、HOBt (5.0 mg, 0.04 mmol) 及び DMAP (5.0 mg, 0.04 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分より 4-[(4S)-メトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル (385 mg, 93%) を淡褐色油状物として得た。(2種のジアステレオ異性体の混合物)

IR (KBr) 2937, 1732, 1641, 1574 cm^{-1} ;

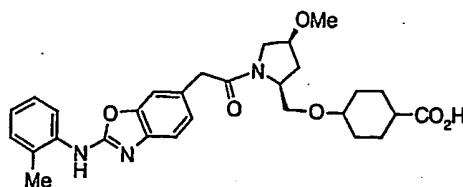
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 4H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.33 (d, 3H), 2.35 (m, 1H), 3.27 (d, 3H), 3.40-3.54 (m, 3H), 3.65 (d, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.78-4.02 (series of m, total 2H), 4.12-4.26 (series of m, total 1H), 6.86 (br, 1H), 7.05 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 2.6, 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 536 ($\text{M}+\text{H}^+$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 66.16; H, 7.03; N, 7.72.

Found: C, 66.06; H, 6.96; N, 7.57.

[工程 4] 4-[(4S)-メトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及び Isomer B の合成



4-[(4S)-メトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (940 mg, 1.79 mmol) を THF (15 ml) 及びメタノール(1 ml) に溶解し、0.25N NaOH (2eq)を加え、室温で一晩攪拌する。反応液をクロロホルム-メタノール (5:1, v/v)で希釈し、これを1N HCl洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分より4-[(4S)-メトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (568 mg, 64%) を2種のジアステレオ異性体の混合物として得た。2種のジアステレオ異性体の混合物は HPLC (Shimpack PRC-ODS-30 mm × 250 mm, アセトニトリル: 0.02N-酢酸ナトリウム緩衝液 = 1 : 1, 20 ml/min) で分離可能であり、Isomer A (39 mg, 11%) 及び Isomer B (246 mg, 67%) をそれぞれ淡黄色結晶性粉末として得た。

Isomer A;

IR (KBr) 2933, 1697, 1641, 1574 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.64-3.90 (series of m, total 3H), 4.04-4.19 (m, 1H), 5.17 (br, 1H), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1.75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 62.97; H, 7.02; N, 7.60.

Found: C, 63.39; H, 7.04; N, 6.90.

Isomer B;

IR (KBr) 2931, 1697, 1641, 1574 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (m, 2H), 1.64-1.98 (series of m, total 8H), 2.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.39-3.47 (m, 3H), 3.54 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.0$, 44.4 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

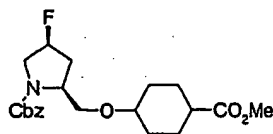
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 64.55; H, 6.91; N, 7.79.

Found: C, 64.81; H, 7.17; N, 7.00.

実施例 2 1

4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer G、及び Isomer H:

[工程 1] 4-[N-カルボベンゾキシ-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル Isomer A、及び Isomer B の合成



4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (529 mg, 2.04 mmol) 及び カルボベンゾキシ クロリド (30-35% in toluene, 1.21 ml, 2.04 mmol) を 塩化メチレン (20 ml) に溶解し、攪拌下に飽和炭酸水素ナトリウム水 (5 ml) を室温で加える。反応混合液をさらに室温で5.5時間攪拌する。反応液を水 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (2 : 1) 流分より4-[N-カルボベンゾキシ-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (684 mg, 85%)を2種のジアステレオ異性体の混合物として無色油状物として得た。両ジアステレオ異性体は、シリカゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィーにて分離可能であり、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1) 流分より両異性体を分離した。

Isomer A :

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (brs, 2 H), 1.64 (brs, 2 H), 1.84 (brs, 4 H), 2.01-2.18 (m, 1 H), 2.41-2.51 (m, 1 H), 3.33-3.51 (m, 2 H), 4.60-3.75 (m, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 4.11-4.15 (m, 1 H), 5.10-5.29 (series of m, 3 H), 7.30-7.37 (m, 5 H).

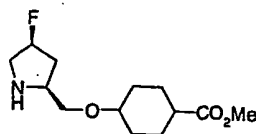
MS (ESI) m/z 394 (M^+H).;

Isomer B :

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (brs, 2 H), 1.44 (brs, 2 H), 1.99-2.13 (m, 5 H), 2.39 (brs, 1 H), 2.39-2.48 (m, 1 H), 3.18-3.36 (m, 2 H), 3.61-3.86 (m, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 4.14 (brs, 1 H), 5.10-5.29 (series of m, 3 H), 7.31-7.37 (m, 5 H).

MS (ESI) m/z , 394 (M^+H).

[工程 2] 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (Isomer C) の合成



4-[N-カルボベンゾキシ-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘ

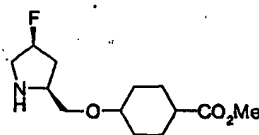
キサンカルボン酸 メチル エステル (上記 Isomer A, 451 mg, 1.15 mmol) 及び 20% 水酸化パラジウム / 炭素 (42mg) をメタノール (10 ml) 中、室温、1気圧で一晩接触水素化を行う。反応混合物の触媒を濾別し、濾液を減圧下に溶媒を留去し 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (311 mg, 100%) を無色固形物として得た (Isomer C)。

本化合物の誘導体の X 線構造解析結果から、シクロヘキサン環上の 1 位及び 4 位の置換基がシスの相対配位を有する、シス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル であることが支持された。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.50 (brt, $J = 14.0$ Hz, 2 H), 1.61-1.66 (m, 2 H), 1.80-2.01 (series of m, 5 H), 2.17-2.37 (m, 2 H), 3.05-3.18 (m, 1 H), 3.40-3.61 (series of m, 5 H), 3.64 (s, 3 H), 5.01 (br s, 1 H), 5.14-5.30 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 360 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[工程 3] 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (Isomer D) の合成



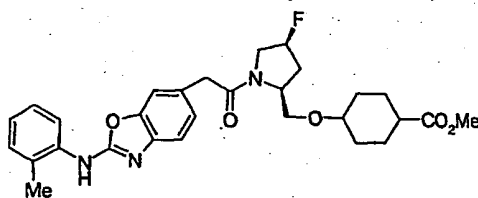
4-[N-カルボベンゾキシ-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (Isomer B, 121 mg, 0.31 mmol) 及び 20% 水酸化パラジウム / 炭素 (19mg) をメタノール (5 ml) 中、室温、1気圧で一晩接触水素化を行う。反応混合物の触媒を濾別し、濾液を減圧下に溶媒を留去し 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (311 mg, quant.) 無色固形物として得た (Isomer D)。

本化合物の誘導体のX線構造解析結果から、シクロヘキサン環上の1位及び4位の置換基がトランスの相対配位を有する、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル であることが支持された。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.21-1.31 (m, 2 H), 1.41-1.51 (m, 2 H), 1.74-1.87 (m, 1 H), 1.98-2.09 (m, 5 H), 2.11-2.30 (m, 2 H), 2.48 (brs, 1 H), 2.85-2.98 (m, 1 H), 3.22-3.59 (series of m, 5 H), 5.12-5.26 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 360 (M^+H).

[工程 4] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (Isomer E) の合成

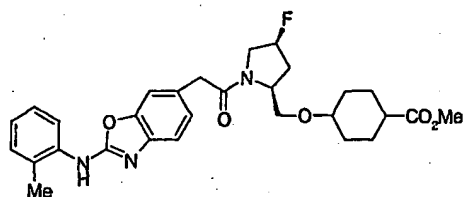


4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (Isomer C, 50 mg, 0.19 mmol)、2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (59.9 mg, 0.21 mmol) 及び EDC · HCl (55.5 mg, 0.29 mmol) を DMF (10 ml) 中、室温攪拌下に HOBt (5.2 mg, 0.04 mmol) を加える。反応混合液をさらに室温で一晩攪拌する。反応液を水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1 : 5) 流分より4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (92.0 mg, 91%)

を無色アモルファスとして得た (Isomer E)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.46-2.48 (series of m, 11 H), 2.35 (s, 3 H), 3.38-4.41 (series of m, 8 H), 3.64-3.68 (m, 3 H), 5.15-5.30 (m, 1 H), 7.07 (dd, $J = 16.0, 7.6$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 7.32-7.40 (m, 1 H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H).

[工程 5] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (Isomer F) の合成

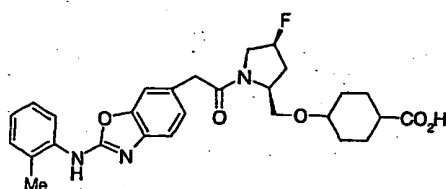


4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (Isomer D, 77 mg, 0.30 mmol)、2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (92.2 mg, 0.33 mmol) 及び EDC \cdot HCl (85.4 mg, 0.45 mmol) を DMF (10 ml) 中、室温攪拌下に HOBt (8.0 mg, 0.04 mmol) を加える。反応混合液をさらに室温で一晩攪拌する。反応液を水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1 : 5) 流分より 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (142 mg, 91%) を無色アモルファスとして得た (Isomer F)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.16-1.32 (m, 2 H), 1.40-1.54 (m, 2 H), 1.96-2.50 (series of m, 7 H), 2.36 (s, 3 H), 3.21-3.29 (m, 1

H), 3.32-3.52 (m, 1 H), 3.50-4.39 (series of m, 6 H), 3.62-3.69 (m, 3 H), 5.15-5.31 (m, 1 H), 7.05-7.10 (m, 2 H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.29-7.31 (m, 3 H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H).

[工程 6] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (Isomer G) の合成



4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (Isomer E, 92.0 mg, 0.18 mmol) を メタノール-THF (1 : 1, 10 ml) に溶解し、室温攪拌下に0.25M-NaOH (0.53 ml, 2.11 mmol) を加えた後、室温で15 時間攪拌する。さらに反応液に1.0M-NaOH (0.35 ml, 0.35 ml) を加えた後、反応混合液を50 °Cで 2.5時間攪拌する。反応液を1N-HCl (20 ml)に注ぎ、クロロホルム-メタノール混液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10 : 1) 流分より 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (78.0 mg, 87%) を無色アモルファスとして得た (Isomer G)。

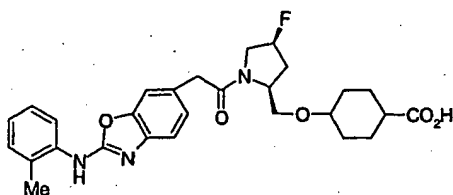
IR (KBr) 2933, 1693, 1641, 1575 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.58 (m, 2H), 1.63-2.01 (series of m, total 6 H), 2.10-2.25 (m, 1 H), 2.40-2.62 (m, 1 H), 2.34 and 2.35 (s, total 3H), 3.30-4.48 (series of m, 9 H), 5.14-5.29 (m, 1 H), 7.05-7.12 (series of

m, 2 H), 7.20-7.33 (series of m, 5 H), 7.70 and 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, total 1 H).

MS (FAB) m/z 510 (M^+H).

[工程 7] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (Isomer H) の合成



4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (Isomer F, 130 mg, 0.25 mmol) を メタノール-THF (1 : 1, 10 ml) に溶解し、室温で0.25M-NaOH (1.99 ml, 0.50 mmol) を加えた後、反応混合液を室温で1時間攪拌する。さらに反応液に 1.0M-NaOH (0.74 ml, 0.74 ml) を加え50℃で3時間攪拌する。反応液を1N-HCl (20 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10 : 1) 流分より4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (120 mg, 95%) を無色アモルファスとして得た (Isomer H)。

IR (KBr) 2937, 1699, 1641, 1574 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.31 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 2H), 2.10 (brs, 5 H), 2.21-2.50 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.24-4.48 (series of m, 9 H), 7.01 (brs, 1 H), 7.11 (brs, 1 H), 7.22-7.36 (series of m, 5 H), 7.81 (brd, J

=5.6 Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 510 (M^+H);

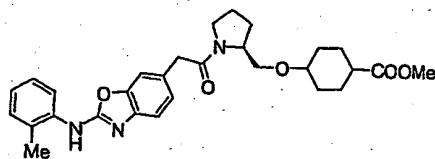
Anal. Calcd for $C_{28}H_{32}FN_3O_5$: C, 66.00; H, 6.33; N, 8.25.

Found: C, 65.71; H, 6.42; N, 8.08.

実施例 2 2

4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及び Isomer B:

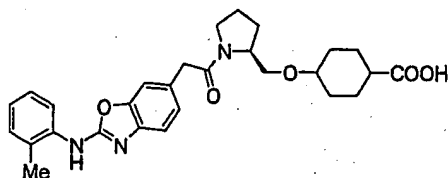
[工程 1] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (シス及び トランス) の合成



4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (580 mg, 2.4 mmol)、2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (678 mg, 2.4 mmol)、HOBt (324 mg, 2.4 mmol) 及び トリエチルアミン (1.0 ml, 7.2 mmol) を 塩化メチレン (20 ml) 中、0 °C で EDC(HCl (691 mg, 3.6 mmol) を加えた後、反応混合物を室温で16時間攪拌する。反応液に氷水 (10 ml)を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、2 M クエン酸水及び飽和炭酸水素ナトリウム水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) 流分より標題物 (500 mg, 48%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-2.10 (m, 12H), 2.36 (s, 3H), 3.30-3.90 (m, 7H), 4.10-4.25 (m, 2H), 7.00-7.40 (m, 7H), 8.04-8.06 (m, 1H).

[工程 2] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及び Isomer B の合成



2種のジアステレオ異性体(シス 及び トランス) の混合物の 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (580 mg, 1.1 mmol) を THF (10 ml) 及び メタノール (5 ml) に溶解し、1N NaOH (1.5 ml, 1.5 mmol)を加えた後、70 °C 24時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HClを加えて弱酸性とした後、析出する結晶を減圧下に濾取する。得られた結晶を水洗、減圧乾燥して2種のジアステレオ異性体の 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 を得た。両異性体をHPLC (C18 column, eluting with 0.02 N 酢酸緩衝液 - アセトニトリル (1:1, v/v)) で分離し、Isomer A (150 mg, 27%) を白色結晶性固形物として得た。

IR (KBr) 2937, 2867, 1641, 1573, 1440, 1243 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39-1.85 (m, 10H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.41-4.03 (m, 9H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 4H), 7.80-7.82 (m, 1H).

MS (FAB) m/z 492 ($M+H$) $^+$;

Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 67.91; H, 6.80; N, 8.49.

Found: C, 67.79; H, 6.77; N, 8.25.

さらに、HPLC (C18 column, eluting with 0.02 N 酢酸緩衝液 - アセトニト

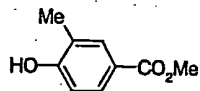
リル (1:1, v/v)) 流分より Isomer B (10 mg, 1.7%) を白色結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11-1.30 (m, 5H), 1.80-2.11 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 3.44-4.00 (m, 9H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.79-7.81 (m, 1H).

実施例 2 3

4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ペンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸 :

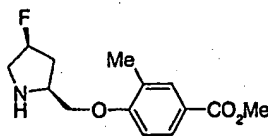
[工程 1] 4-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸 メチル エステルの合成



4-ヒドロキシ-3-メチルヨードベンゼン (3.13 g, 13.4 mmol)、トリエチルアミン (4.11 ml, 29.5 mmol)、酢酸パラジウム (150 mg, 0.67 mmol) 及び 1,3-ビス(ジフェニルフォスフィノ)プロパン (276 mg, 0.67 mmol) を DMSO (10 ml) 及びメタノール (5 ml) に溶解し、室温攪拌下一酸化炭素ガスを10分間導入する。反応混合液をさらに一酸化炭素ガス気流下で、70℃にて2日間攪拌する。反応液を室温に冷却後、反応液を濃縮した後、水 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を順次水洗 (×2回) 及び飽和食塩水洗浄 (×2回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (5: 1) 流分より4-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸 メチル エステル (2.00 g, 90%) を白色結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.20 (brs, 1 H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H).

[工程 2] 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチル安息香酸
メチル エステルの合成

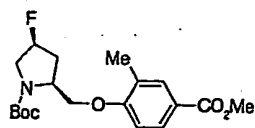


4-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸 メチル エステル (1.98 g, 11.9 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメタノール (2.87 g, 13.1 mmol) 及び トリフェニルホスフィン (3.43 g, 13.1 mmol) を THF (50 ml) に溶解し、室温攪拌下にアゾジカルボン酸 ジイソプロピル エステル (2.57 ml, 13.1 mmol) を加えた後、反応混合液を60 °Cで一晩攪拌する。反応液を室温に冷却し、減圧下に濃縮する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (4 : 1) 流分より4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチル安息香酸 メチル エステルを得た。本化合物はこれ以後の精製は行わず 塩化メチレン (50 ml) 及び トリフルオロ酢酸 (25 ml) を加え、室温で20分攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和 炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチル安息香酸 メチル エステル (551 mg, 17%) を無色固形物として得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.53 (brs, 1 H), 1.63-1.76 (m, 1 H), 1.86-2.01 (m, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 2.58-2.71 (m, 1 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 3.26 (brs, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.72-3.82 (m, 2 H), 4.84-5.00 (m, 1 H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 309 (M⁺+CH₃CN).

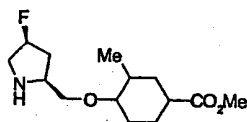
[工程 3] 4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチル安息香酸 メチル エステル



4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチル安息香酸 メチル エステル (2.04 g, 7.63 mmol) 及びジ-tert-ブチル シカーボネート (2.00 g, 9.16 mmol) を アセトニトリル (50 ml) に溶解し、室温で1.0M-NaOH (9.16 ml, 9.16 mmol)を加え、30分攪拌する。反応液を1.0N-HCl (20 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチル安息香酸 メチル エステル (2.43 g, 86%) を無色結晶性粉末として得た。

MS (ESI) m/z 368 (M^+H).

[工程 4] 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

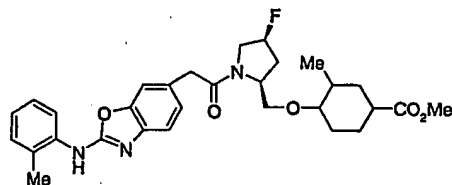


4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチル安息香酸 メチル エステル (2.26 g, 6.17 mmol) 及び 5%-ロジウム-アルミナを エタノール-酢酸 (10 : 1, 16.5 ml) 中、室温攪拌下に、5気圧の水素気流中で接触水素化を行う。反応液の触媒を濾別し、濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しへ

キサン-酢酸エチル (4 : 1) 流分より4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (2.22 g, 96%) を無色油状物として得た。得られた4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (2.22 g, 5.94 mmol) を 塩化メチレン (30 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で30分攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて中和後、クロロホルム-メタノール (約 10 : 1) 混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してジアステレオ異性体の混合物の4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.58 g, 98%) を無色油状物として得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of diastereomers, δ : 0.97-1.00 (m, 3 H), 1.23-1.33 (m, 1 H), 1.54-1.69 (m, 5 H), 1.80-1.94 (m, 1 H), 2.05-2.22 (m, 3 H), 2.28-2.35 (m, 1 H), 2.78-2.91 (m, 1 H), 3.24-3.37 (m, 4 H), 3.59-3.69 (m, 1 H), 3.65 and 3.66 (s, total 3 H), 5.10-5.26 (m, 1 H).

[工程 5] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸メチル エステルの合成



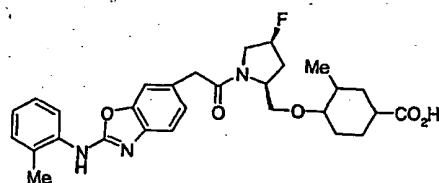
4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (219 mg, 0.59 mmol)、2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (182 mg, 0.65 mmol)、HOBt (8.0 mg, 0.06 mmol) 及び

DMAP (7.2 mg, 0.06 mmol) に室温でDMF (10 ml) 及びEDC・HCl (169 mg, 0.88 mmol) を加え、反応混合液を室温で一晩攪拌する。反応液を水 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄 (×3回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1 : 5) 流分よりジアステレオ異性体の混合物の4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (344 mg, quant.) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of diastereomers and rotamers, δ : 0.94-1.03 (m, 3 H), 1.18-2.55 (series of m, 12 H), 2.36 (s, 3 H), 3.18-4.52 (series of m, 7 H), 3.54-3.68 (m, 3 H), 5.15-5.31 (m, 1 H), 7.05-7.40 (series of m, 7 H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 538 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[工程 6] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸の合成



4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (329 mg, 0.61 mmol) をメタノール-THF (15 : 2, 17 ml) に溶解し、0.25M-NaOH (4.90 ml, 1.22 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液を1N-HCl (10 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 混合液で抽出す

る。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1 : 4) 流分より ジアステレオ異性体の混合物の 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-メチルシクロヘキサンカルボン酸 (259 mg, 81%) を無色油状物として得た。

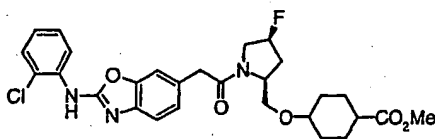
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of diastereomers and rotamers, δ : 0.95-1.03 (m, 3 H), 1.24-2.55 (series of m, 12 H), 2.34, 2.35 and 2.36 (s, total 3 H), 3.16-4.40 (series of m, 7 H), 5.10-5.30 (m, 1 H), 7.06-7.85 (series of m, 8 H).

MS (ESI) m/z 524 (M^+H).

実施例 2 4

4-[1-[2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及び Isomer B :

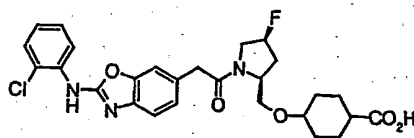
[工程 1] 4-[1-[2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (605 mg, 2.0 mmol)、4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (519 mg, 2.0 mmol, シス 及び トランスの混合物)、EDC \cdot HCl (575 mg, 3.0 mmol)、HOBt (405 mg, 3.0 mmol) 及びトリエチルアミン (1.39

ml, 10.0 mmol) の混合物をDMF (10 ml) 中、室温で16時間攪拌する。反応液を氷水 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル50 g]、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分よりジアステレオ異性体の混合物の 標題物 (770 mg, 71%) を褐色油状物として得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

[工程 2] 4-[1-[2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸Isomer A、及びIsomer Bの合成



ジアステレオ異性体の混合物の 4-[1-[2-(2-クロロフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (770 mg, 1.42 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (20 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、ここに1 N HClを加えて酸性とした後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をHPLC [C_{18} , 30 × 300 mm, 0.02 M酢酸ナトリウム緩衝液/アセトニトリル (1/1), 20 ml/min.]を用い、2種のジアステレオ異性体を分離精製した。それぞれのフラクションを減圧下に溶媒留去した後、1 N HClを加えて酸性にした後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去し、それぞれIsomer A (161 mg, 21%) を淡褐色アモルファス、及びI

somer B (631 mg, 71%) を淡褐色アモルファスとして得た。

Isomer A :

IR (KBr) 3406, 2937, 2862, 1724, 1703, 1637, 1587, 1572, 1533 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.82-1.41 (m, 4H), 1.83-2.20 (m, 6H), 3.16-4.32 (m, 9H), 5.22-5.43 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.67 (m, 1H).

MS (ESI), m/z 530 ($M^+ + 1$), 532 ($M^+ + 3$).

Isomer B :

IR (KBr) 3404, 2939, 1868, 1720, 1701, 1637, 1597 cm^{-1} ;

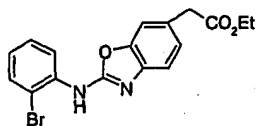
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.44-1.72 (m, 7H), 2.12-2.36 (m, 3H), 3.14 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.37-4.42 (m, 8H), 5.24-5.44 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.29 and 7.31 (each s, total 1H, amide isomers), 7.32 and 7.33 (each s, total 1H, amide isomers), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

MS (ESI), m/z 530 ($M^+ + 1$), 532 ($M^+ + 3$).

実施例 25

4-[1-[2-(2-ブロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及び Isomer B :

[工程 1] 2-(2-ブロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 エチル エステルの合成



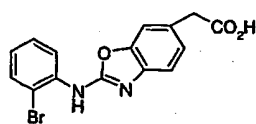
3-ヒドロキシ-4-アミノフェニル酢酸 メチル エステル (2.97 g, 16.4 mmol)

をメタノール (30 ml) に溶解し、室温攪拌下にイソチオシアン酸 2-ブロモフェニル (2.65 ml, 19.7 mmol) を加えた後、反応混合物を室温で1.5時間攪拌する。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (3.55 g, 16.4 mmol) を加えた後、反応液を50分間加熱還流する。反応液を室温に冷却後、セライトを用いて不溶物を減圧下濾別し、濾液を減圧下に溶媒留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (4 : 1) 流分より 2-(2-ブロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 エチル エステル (3.87 g, 66%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.71 (s, 3 H), 3.73 (d, $J = 16.8$ Hz, 2 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.53 (brs, 1 H), 7.55-7.58 (m, 1 H), 8.52 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 361 (M^+), 363 ($\text{M}^+ + 2$).

[工程 2] 2-(2-ブロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸の合成



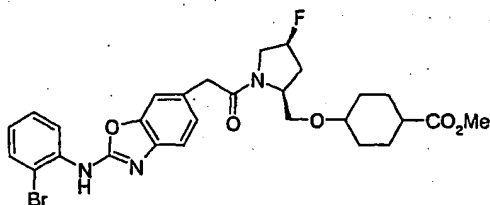
2-(2-ブロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 エチル エステル (3.82 g, 10.6 mmol) を THF-メタノール (1 : 1, 40 ml) に溶解し、1.0M-NaOH (5.20 ml, 52.0 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1.0N-HCl を加えて酸性にする。得られる結晶を減圧濾取、水洗、60 °Cで一晩減圧乾燥して2-(2-ブロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (3.40 g, 93%) を白色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.71 (s, 2 H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.52 (t,

$J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 347 (M^+), 349 ($M^+ + 2$).

[工程 3] 4-[1-[2-(2-プロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

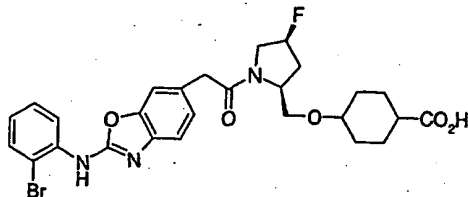


4-[1-[2-(2-プロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (267 mg, 1.03 mmol)、2-(2-プロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (357 mg, 1.03 mmol) 及び HOBt (14.0 mg, 0.10 mmol) をDMF (10 ml) に溶解し、EDC・HCl (217 mg, 1.13 mmol)を加え室温で一晩攪拌する。反応液を水 (20 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1 : 5) 流分より2種のジアステレオ異性体の混合物の4-[1-[2-(2-プロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (580 mg, 96%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of diastereomers and rotamers, δ : 1.24-2.54 (series of m, 11 H), 3.20-4.42 (series of m, 8 H), 3.64-3.69 (m, 3 H), 5.15-5.35 (m, 1 H), 6.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.31-7.57 (m, 3 H), 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H).

MS (ESI) m/z 588 (M^+), 590 (M^++2).

[工程 4] 4-[1-[2-(2-ブロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及び Isomer Bの合成



2種のジアステレオ異性体の混合物の4-[1-[2-(2-ブロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (562 mg, 0.96 mmol) をメタノール-THF (15 : 2, 17 ml) に溶解し、0.25M-NaOH (7.64 ml, 1.91 mmol) を加え室温で一晩攪拌する。反応液を1N-HCl (10 ml)に注ぎ、これをクロロホルム-メタノール混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し酢酸エチル流分より2種のジアステレオ異性体の混合物の4-[1-[2-(2-ブロモフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (345 mg, 63%) を無色アモルファスとして得た。2種のジアステレオ異性体の混合物は HPLC (Shimpack PRC-ODS-30 mm × 250 mm, アセトニトリル : 0.02N-酢酸ナトリウム 緩衝液 = 1 : 1, 20 ml/min) で分離可能であり、Isomer A (polar fraction) 及び Isomer B (less polar fraction) をそれぞれ無色アモルファスとして得た。Isomer A ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.23-1.35 (m, 2 H), 1.43-1.53 (m, 2 H), 2.01-2.48 (series of m, 6 H), 3.28-3.53 (series of m, 2 H), 3.

6.3-6.92 (series of m, 6 H), 4.01 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 4.22-4.42 (m, 1 H), 5.17-5.33 (m, 1 H), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.12-7.14 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.40-7.47 (m, 2 H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 574 (M^+), 576 ($M^+ + 2$).

Isomer B;

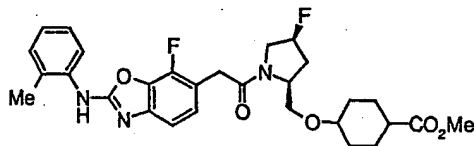
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.26-1.55 (m, 2 H), 1.67-1.75 (m, 2 H), 1.81-1.93 (m, 4 H), 2.00-2.53 (series of m, 3 H), 3.34-4.09 (series of m, 7 H), 4.22-4.43 (series of m, 1 H), 5.17-5.32 (m, 1 H), 6.95-6.99 (m, 1 H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 7.39-7.46 (m, 2 H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 574 (M^+), 576 ($M^+ + 2$).

実施例 26

4-[1-[7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及び Isomer B:

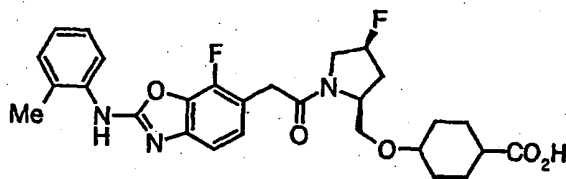
[工程 1] 4-[1-[7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (240 mg, 0.8 mmol)、4-[1-[7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸

ボン酸 メチル エステル (207 mg, 0.8 mmol, シス 及び トランスの混合物)、E DC・HCl (230 mg, 1.2 mmol)、HOBt (162 mg, 1.2 mmol) 及びトリエチルアミン (0.56 ml, 4.0 mmol) の混合物をDMF (5 ml) 中、室温で22時間攪拌する。反応液を氷水 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を氷水及び飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル40 g]、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分より2種のジアステレオ異性体の混合物の標題物 (710 mg, 100%) を無色アモルファスとして得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

[工程 2] 4-[1-[7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 Isomer A、及び Isomer Bの合成



4-[1-[7-フルオロ-2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (710 mg, 0.80 mmol) のTHF (40 ml) 溶液に 0.25 N NaOH (40 ml) を加え、室温で16時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮する。得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にした後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をHPLC [C_{18} , 30 × 300 mm, 0.02 M酢酸ナトリウム緩衝液/アセトニトリル (1/1), 20 ml/min.] を用い、2種のジアステレオ異性体を分離精製した。それぞれのフラクションを減圧下に溶媒留去した後、1 NHC

1を加えて酸性にした後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。

抽出液を飽和食塩水洗浄、無水 硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去し、それぞれ標題物 (Isomer A) [68 mg, 16% (2 steps)] を無色固形物、及び標題物 (Isomer B) [206 mg, 49% (2 steps), 5% の Isomer A を含む] を無色固形物として得た。

Isomer A :

IR (ATR) 2937, 2864, 2330, 1637, 1579 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.86 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.17-1.40 (m, 5H), 1.85-2.22 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.38-4.37 (m, 6H), 5.25-5.47 (m, 1H), 6.99-7.13 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.87 (br, 1H), 12.05 (br, 1H).

MS (ESI), m/z 528 ($M^+ + 1$).

Isomer B :

IR (ATR) 2939, 2870, 1722, 1699, 1639, 1579, 1454 cm^{-1} ;

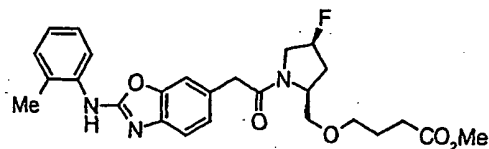
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.86 (s, 1H), 1.18 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.40-1.82 (m, 6H), 1.91 and 1.99 (each s, total 1H, amide isomers), 2.10-2.29 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.44-4.50 (m, 6H), 5.33 and 5.41 (each d, $J = 54.8$ and 53.6 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.04 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.25 (s, 3H), 7.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 9.88 (br, 1H), 12.01 (br, 1H).

MS (ESI), m/z 528 ($M^+ + 1$).

実施例 27

4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]-n-酪酸 :

[工程 1] 4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]-n-酪酸 メチル エステルの合成

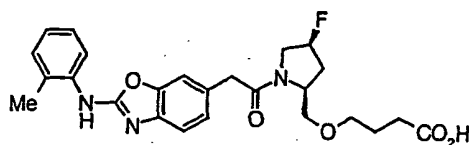


2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル-n-酢酸 (282 mg, 1.0 mmol)、4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-n-酢酸 メチル エステル (219 mg, 1.0 mmol)、EDC・HCl (288 mg, 1.5 mmol)、HOBT (203 mg, 1.5 mmol) 及びトリエチルアミン (5.0 ml, 0.70 mmol) をDMF (4 ml) 中、室温で23時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を氷水、飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し[シリカゲル50 g, クロロホルム/アセトン (10/1)]、さらに薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (TLC) [クロロホルム/アセトン (10/1)] で分離精製し標題物(378 mg, 78%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.88-2.30 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 3H), 3.28-4.00 (m, 9H), 4.12-4.48 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 484 (M⁺+1).

[工程 2] 4-[(2S,4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]-n-酢酸 の合成



4-[(2S,4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル

アセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]-n-酪酸 メチル エステル (378 mg, 0.782 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (20 ml)を加え、50 °Cで18時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、1 N HClを加えて酸性にした後、クロロホルム/メタノール (10/1)混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (TLC)にて精製し[クロロホルム/メタノール (10/1)] 流分より4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]-n-酪酸 (99 mg, 27%) を黄色油状物として得た。得られた4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]-n-酪酸 (99 mg, 0.211 mmol)にエタノール (3 ml) 及び1 N NaOH (211 μ l, 0.211 mmol) を攪拌下に加えて溶解した後、濃縮乾固する。エーテルを加えて結晶化し4-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]-n-酪酸 ナトリウム塩 (81 mg)を固形物として得た。

ナトリウム塩 IR (KBr) 3410, 3251, 2964, 2870, 1641, 1574, 1439 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.68-2.30 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 3.30-4.00 (m, 7H), 4.26 and 4.40 (q and m, $J = 6.8$ Hz respectively, total 1H, amide isomers), 5.21 (dd, $J = 53.6, 3.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 470 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot \text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 55.04; H, 6.10; N, 7.70.

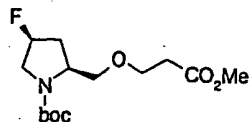
Found: C, 55.26; H, 5.95; N, 7.38.

実施例 28

5-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニル]メトキシペンタン酸:

[工程 1] 3-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル

メトキシ]プロピオン酸 メチル エステルの合成

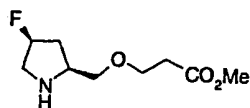


水素化ナトリウム (60%油性; 365 mg, 9.12 mmol) を THF (20 ml) に懸濁し、 -50°C で攪拌下に (2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-プロピノール (1.00 g, 4.56 mmol) の THF (15 ml) 溶液を加え同温度で5分間攪拌する。反応液に同温度でメチル アクリレート (0.95 ml, 10.5 mmol) を加え、反応混合物を同温度でさらに15分攪拌する。反応液をさらに -40°C で14時間攪拌する。反応液に酢酸 (1 ml) を加えて酸性にした後、水 (20 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル50 g]、ヘキサン/酢酸エチル (2/1) より標題物 (670 mg, 48%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.36 (dd, $J = 20.5, 5.6$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.48-3.80 (m, 7H), 3.94-4.17 (m, 1H), 5.19 (d, $J = 53.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 306 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 3-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]プロピオン酸 メチルエステル



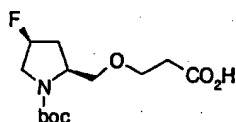
3-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]プロピオン酸 メチル エステル (670 mg, 2.19 mmol) を塩化メチレン (20 ml)

中、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で7時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮して得られる残渣に、氷冷下1 N NaOHを加えてアルカリ性とした後、塩化メチレンで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標題物 (480 mg, 100%) を黄色油状物として得た。

(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

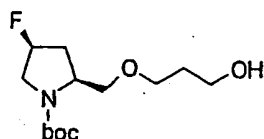
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (m, 1H), 2.02 (br, 1H), 2.04-2.21 (m, 1H), 2.60 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (dt, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 2H), 5.18 (dt, $J = 54.8, 3.7$ Hz, 1H).

[工程 3] 3-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]プロピオン酸の合成



3-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]プロピオン酸 メチル エステル (2.84 g, 9.30 mmol) を THF (40 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (40 ml) を加え室温で19時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去し、得られる残渣に1 N HClを加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を氷水、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標題物 (2.48 g, 92%) を無色油状物として得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

[工程 4] 3-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]プロパノールの合成

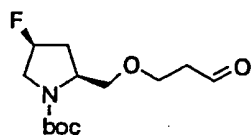


3-[(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]プロピオン酸 (2.48 g, 8.51 mmol) を THF (100 ml) に溶解し、室温で10.0 M ボラン-ジメチルスルフィド溶液 (2.79 ml, 27.9 mmol) を加え、室温で3.5時間、60 °Cで30分攪拌する。反応液を室温に冷却後、氷水 (100 ml) に注ぎ酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル50 g]、クロロホルム/メタノール (20/1) 流分より標題物 (2.84 g, 100%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (s, 9H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.83 (br, 2H), 2.00-2.41 (m, 2H), 3.37 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.50-4.23 (m, 7H), 5.11 (d, J = 53.1 Hz, 1H).

MS (ESI), m/z 278 (M⁺+1).

[工程 5] 3-[(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]プロピオンアルデヒドの合成



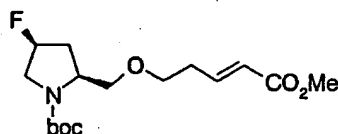
3-[(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]プロパノール (2.84 g, 9.30 mmol)、トリエチルアミン (7.78 ml, 55.8 mmol)、DMSO (6.61 ml, 93.7 mmol) を塩化メチレン (43 ml) に溶解し、0 °Cで攪拌下にピリジン三酸化硫黄錯体 (4.44 g, 27.9 mmol) を滴下する。滴下終了

後、反応混合液を室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 50 g]、ヘキサン/酢酸エチル (4/1) 流分より標題物 (1.35 g, 53%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.95-2.16 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.65 (br, 2H), 3.36 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.46-4.19 (m, 6H), 5.20 (d, $J = 53.7$ Hz, 1H), 9.79 (s, 1H).

MS (ESI), m/z 278 ($M^+ + 1$).

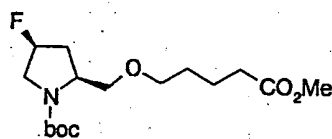
[工程 6] (E)-5-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]-2-ペンテン酸 メチル エステルの合成



ホスホノ酢酸 トリメチル エステル (0.95 ml, 5.88 mmol) を THF (40 ml) に溶解し、窒素気流下、0 °C で攪拌しながら 水素化ナトリウム (60% 油性 ; 235 mg, 5.88 mmol) を徐々に加える。反応液を同温度で10分攪拌後、反応液に3-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]プロピオンアルデヒド (1.35 g, 4.90 mmol) の THF (40 ml) 溶液を0 °C で滴下する。反応混合液を0 °C でさらに2時間攪拌後、氷水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 50 g]、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分より標題物 (1.40 g, 86%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 2.02-2.221 (m, 1H), 2.30-2.58 (m, 3H), 3.34 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.45-3.71 (m, 7H), 3.73 (s, 3H), 5.21 (d, $J = 55.3$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.95 (dt, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H).

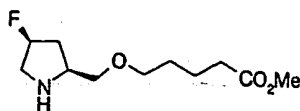
【工程 7】 5-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]ペンタン酸 メチル エステルの合成



5-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]-2-ペンテン酸 メチル エステル (1.40 g, 4.22 mmol) 及び 5% パラジウム/炭素 (wet.) (700 mg) をメタノール (50 ml) に懸濁し、室温攪拌下に、20時間常圧で接触水素化を行う。反応液の触媒を濾別し、濾液を減圧下に溶媒留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 20 g]、ヘキサン/酢酸エチル (4/1) 流分より標題物 (1.09 g, 78%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.61-1.74 (m, 3H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 3H), 3.31 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 3.40-3.66 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 4.09 (br, 1H), 5.20 (d, $J = 52.7$ Hz, 1H).

【工程 8】 5-[(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]ペンタン酸 メチルエステルの合成

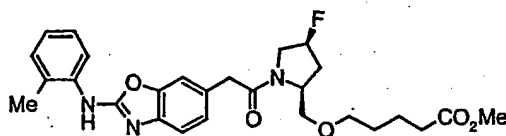


5-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]ペンタン酸 メチル エステル (1.09 g, 3.27 mmol) を 塩化メチレン (50 ml) に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、同温度で3.5時間攪拌する。反応液を減圧で溶媒留去して得られる残渣を塩化メチレン (50 ml) で希釈し、1 N NaOHを加えてアルカリ性にした後、塩化メチレンにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去して標題物 (590 mg, 77%) を黄色油状物として得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59-1.96 (m, 5H), 2.15 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.86 (ddd, $J = 35.7, 13.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.18 (m, 1H).

MS (ESI), m/z 234 ($M^+ + 1$).

[工程 9] 5-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]ペンタン酸 メチル エステルの合成



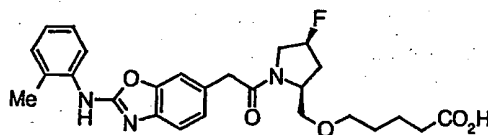
2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (357 mg, 1.26 mmol)、5-[(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]ペンタン酸 メチル エステル (295 mg, 1.26 mmol)、EDC · HCl (362 mg, 1.89 mmol)、HOBt (255 mg, 1.89 mmol) 及び トリエチルアミン (0.88 ml, 6.30 mmol) の混合物を DMF (5 ml) 中、室温で1時間攪拌する。反応液を氷水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を氷水、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフ

イーにて精製し [シリカゲル70 g]、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分より標
題物 (1.05 g, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.72 (m, 4H), 1.98-2.34 (m, 2H), 2.36 (s, 3H),
2.37-2.51 (m, 1H), 3.29-3.59 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.66-4.01 (m, 6H),
4.23-4.46 (m, 1H), 5.13-5.33 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.21 (d,
 $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.96 (m, 3H).

MS (ESI), m/z 497 ($\text{M}^+ + 1$).

[工程 10] 5-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベン
ゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]ペンタン酸 の合成



5-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリ
ルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]ペンタン酸 メチル エステル (1.26 mmol)
を THF (40 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (40 ml) を加え、室温で14時間攪拌
する。反応液を減圧で溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にした
後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水
洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去して 5-[(2S, 4S)-4-フル
オロ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリ
ジニルメトキシ]ペンタン酸 (390 mg, 60%) を褐色油状物として得た。 5-[(2S,
4S)-4-フルオロ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチ
ル]-2-ピロリジニルメトキシ]ペンタン酸 (390 mg, 0.750 mmol) に エタノール
(10ml) 及び 1 N NaOH (0.750 ml, 0.750 mmol) を加え、15分攪拌後、減圧で
溶媒を留去して得られる残渣にエーテルを加えて固化させ5-[(2S, 4S)-4-フルオ
ロ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジ

ニルメトキシ]ペンタン酸 ナトリウム 塩 (283 mg) を得た。

IR (KBr) 3425, 3251, 2939, 2868, 1643, 1574, 1439 cm^{-1} ;

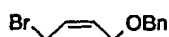
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.01–1.30 (m, 3H), 1.45 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.03–2.23 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.15–4.43 (m, 6H), 5.23–5.41 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 7.85 (m, 1H).

MS (ESI), m/z 484 ($\text{M}^+ + 1$).

実施例 29

6-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]ヘキサン酸 ナトリウム塩 :

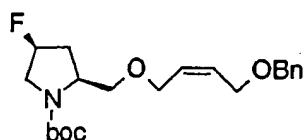
[工程 1] (Z)-4-ベンジルオキシ-1-プロモ-2-ブテンの合成



(Z)-4-ベンジルオキシ-2-ブテン-1-オール (2.0 g, 11.2 mmol) の塩化メチレン (40 ml) 溶液に、窒素気流下、0 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌下に四臭化炭素 (4.46 g, 13.4 mmol) 及びトリフェニルフォスフィン (3.51 g, 13.4 mmol) を加える。反応液を室温で1.5時間攪拌後、反応液を減圧下に濃縮する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 50 g]、ヘキサン/酢酸エチル (4/1) 流分より標題物 (2.76 g, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.28–7.36 (m, 5H).

[工程 2] (Z)-(2S, 4S)-2-(4-ベンジルオキシ-2-ブテニルオキシメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジンの合成

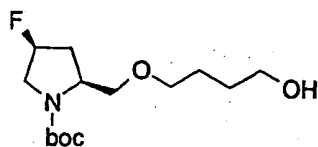


(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメタノール (2.46 g, 11.2 mmol) の THF (100 ml) 溶液に、0 °C で窒素気流撹拌下に水素化ナトリウム (60%油性; 896 mg, 22.4 mmol) を徐々に加える。反応液を同温度で 20 分撹拌後、(Z)-4-ベンジルオキシ-1-プロモ-2-ブテン (2.76 g, 11.2 mmol) の THF (100 ml) 溶液を加える。反応液を 5 分撹拌後、テトラ-n-ブチルアンモニウム イオジド (100 mg, 0.27 mmol) を 0 °C で加え、15 分撹拌する。さらに反応液を室温で 19 時間撹拌する。反応液を氷冷撹拌下に、水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 120 g]、ヘキサン/酢酸エチル (4/1) 流分より標題物 (3.30 g, 78%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (s, 9H), 1.98-2.25 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 20.6, 14.9 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.48-3.81 (m, 3H), 3.95-4.18 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.70-5.84 (m, 2H), 7.27-7.53 (m, 5H).

MS (ESI) m/z 380 (M⁺+1).

[工程 3] 4-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]-1-ブタノールの合成

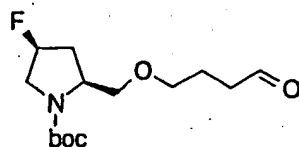


(Z)-(2S, 4S)-2-(4-ベンジルオキシ-2-ブテニルオキシメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン (4.58 g, 12.1 mmol) 及び 20% 水酸化パラジウム (4.0 g) を エタノール (200 ml) に懸濁し、室温、常圧で 14 時間接触水素化を行う。反応液の触媒を濾別し、濾液を減圧で溶媒留去する。得られる

残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 100 g]、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分より標題物 (2.42 g, 67%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.6 (s, 2H), 1.98-2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.36 (dt, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H), 3.52-3.82 (m, 8H), 4.01 and 4.13 (each br, total 1H, amide isomers), 5.21 (d, $J = 53.3$ Hz, 1H).

[工程 4] 4-[(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]ブチルアルデヒドの合成

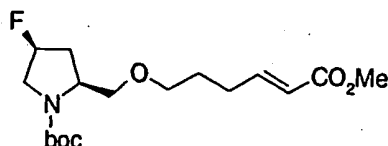


4-[(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]-1-ブタノール (2.42 g, 8.31 mmol)、トリエチルアミン (6.95 ml, 49.9 mmol) 及び DMSO (5.90 ml, 83.1 mmol) を塩化メチレン (40 ml) に溶解し、 0°C で攪拌下にピリジン三酸化硫黄錯体 (3.97 g, 24.9 mmol) を加え、4時間攪拌する。反応液を減圧で溶媒留去して得られる残渣に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を 1 N HCl 及び飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 30 g]、ヘキサン/酢酸エチル (2/1) 流分より標題物 (1.72 g, 72%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.96-2.17 (m, 1H), 2.36 (t, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.49-4.14 (m, 5H), 5.20 (d, $J = 53.5$ Hz, 1H), 9.77 (s, 1H).

[工程 5] (E)-6-[(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロ

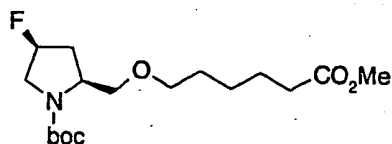
リジニルメトキシ]-2-ヘキセン酸 メチル エステルの合成



ホスホノ酢酸 トリメチル エステル (1.15 ml, 7.13 mmol) を THF (50 ml) に溶解し、窒素気流下、0 °C で攪拌下に 水素化ナトリウム (60% 油性; 285 mg, 7.13 mmol) を徐々に加える。反応液を同温度で20分攪拌後、4-[(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]ブチルアルデヒド (1.72 g, 5.94 mmol) の THF (20 ml) 溶液を滴下する。滴下終了後、反応混合液を同温度でさらに 2.5時間攪拌する。反応液を氷水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 100 g]、ヘキサン/酢酸エチル (4/1) 流分より標題物 (1.90 g, 93%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (s, 9H), 1.73 (br, 1H), 1.99-2.51 (m, 4H), 3.32 (dt, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 3.41-3.71 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.97-4.20 (m, 1H), 5.21 (d, J = 53.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 15.4, 6.8 Hz, 1H).

[工程 6] 6-[(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]ヘキサン酸 メチル エステルの合成

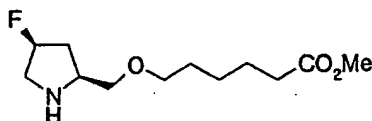


(E)-6-[(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメ

トキシ]-2-ヘキセン酸 メチル エステル (1.90 g, 5.50 mmol) 及び 5% パラジウム/炭素 (1.0 g) を メタノール (80 ml) に懸濁し、室温攪拌下に、常圧で19時間接触水素化を行う。反応液の触媒を濾別し、濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 3 g]、酢酸エチル流分より標題物 (1.92 g, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.57-1.70 (m, 4H), 1.98-2.18 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.39 (dd, $J = 20.7, 15.1$ Hz, 1H), 3.31 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.41-3.60 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.68-4.18 (m, 2H), 5.20 (d, $J = 53.0$ Hz, 1H).

[工程 7] 6-[(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]ヘキサン酸 メチルエステルの合成

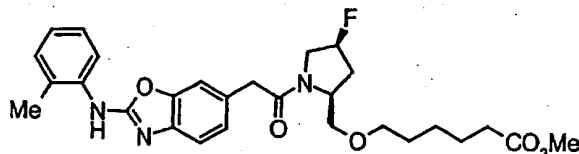


6-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]ヘキサン酸 メチル エステル (1.92 g, 5.50 mmol) を 塩化メチレン (100 ml) に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N NaOHを加えてアルカリ性とした後、塩化メチレンで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して標題物 (1.15 mg, 85%) を淡黄色油状物として得た。(本化合物はこれ以後の精製は行わず次の反応に用いた。)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.70 (m, 6H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 6.8$, Hz, 2H), 2.46-2.61 (m, 1H), 3.50-3.74 (m, 9H), 4.15 (m, 1H), 5.30-5.45 (m, 1H).

MS (ESI), m/z 248 ($M^+ + 1$).

[工程 8] 6-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]ヘキサン酸 メチル エステルの合成

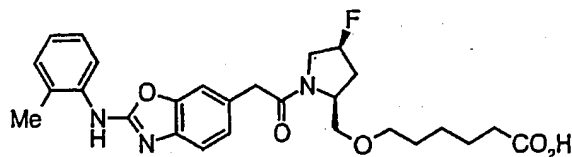


2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (282 mg, 1.00 mmol)、6-[(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジニルメトキシ]ヘキサン酸 メチル エステル (247 mg, 1.00 mmol)、EDC・HCl (288 mg, 1.50 mmol)、HOBT (203 mg, 1.50 mmol) 及びトリエチルアミン (0.70 ml, 5.00 mmol) をDMF (10 ml) 中、室温で22時間攪拌する。反応液を氷水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を氷水及び飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒除去して得られる残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、[クロロホルム/アセトン (10/1)] で分離して標題物 (330 mg, 65%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35-1.47 (m, 2H), 1.53-1.74 (m, 4H), 1.90-2.32 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.29-3.50 (m, 3H), 3.57-4.48 (m, 9H), 5.12-5.29 (m, 1H), 7.07 (dt, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.8, 3.4$ Hz, 2H), 8.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H).

MS (ESI), m/z 512 ($M^+ + 1$).

[工程 9] 6-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]ヘキサン酸 ナトリウム塩の合成



6-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]ヘキサン酸 メチル エステル (330 mg, 0.645 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、室温で 0.25 N NaOH (30 ml) を加えて 24 時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に 1 N HCl を加えて酸性にした後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣を薄層シリカゲルを用いるクロマトグラフィーにて精製し、[クロロホルム/メタノール (20/1)] で分離して標題物 (238 mg, 74%) を黄色油状物として得た。本カルボン酸体 (238 mg, 0.478 mmol) にエタノール (10 ml) 及び 1 N NaOH (0.478 ml, 0.478 mmol) を加え、10 分攪拌した後、減圧下に溶媒留去して得られる残渣にエーテルを加えて結晶化させ 6-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-2-ピロリジニルメトキシ]ヘキサン酸 ナトリウム塩 (199 mg) を調製した。

IR (KBr) 3423, 3211, 2937, 2864, 1643, 1574, 1485, 1574 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.36-1.72 (m, 6H), 1.92-2.28 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 3.26-4.00 (m, 8H), 4.20-4.43 (m, 1H), 5.21 (dt, $J = 54.0, 4.6$ Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H).

MS (ESI), m/z 498 ($M^+ + 1$);

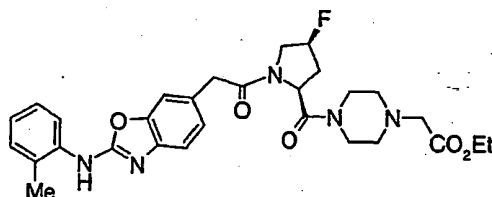
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot \text{Na} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 60.21; H, 6.36; F, 3.53; N, 7.80.

Found: C, 60.11; H, 6.19; F, 3.28; N, 7.41.

実施例 30

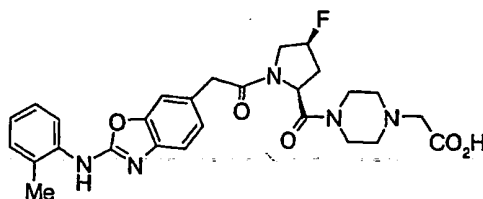
4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-1-ピペラジニル酢酸 :

[工程 1] 4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-1-ピペラジニル酢酸 エチル エステルの合成



4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-1-ピペラジニル酢酸 エチル エステル (300 mg, 1.04 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、室温で順次2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (294 mg, 1.04 mmol)、EDC・HCl (299 mg, 1.56 mmol)、DMAP (cat.)及びHOBt (cat.)を加え、15時間攪拌する。反応液に飽和食塩水 (100 ml)を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (20:1) 流分より標題物 (107 mg, 19%) を黄色油状物として得た。

[工程 2] 4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-1-ピペラジニル酢酸 の合成



4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-1-ピペラジニル酢酸 エチル エステル (107 mg, 0.194 mmol) を THF (4 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (1.6 ml, 0.388 mmol) を加えた後、室温で15時間攪拌する。反応液に1 N HClを加えて中和後、減圧下に濃縮する。残渣をイオン交換樹脂 (HP20) を用いて精製し水及びメタノールを用いて溶出して標題物 (61 mg, 60%) を黄色アモルファスとして得た。

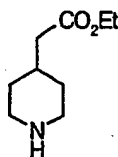
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.75-2.61 (series of m, 9 H, s, including 3 H at δ 2.30), 2.80-4.00 (series of m, 10 H), 4.82-6.02 (series of m, 2 H), 6.98-7.46 (series of m, 6 H), 7.82-7.94 (m, 1 H).

MS (FAB) m/z 524 ($M^+ + 1$).

実施例 3 1

1-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 :

[工程 1] 4-ピペリジニル酢酸 エチル エステルの合成

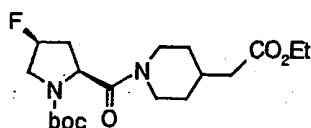


4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)]ピペリジニル酢酸 エチル エステル (2.93 g, 10.8 mmol) を 塩化メチレン (20 ml) に溶解し、0 °Cでトリフルオロ酢酸 (8 ml) を加えた後、室温で3時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られろ残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて中和後、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して 4-ピペリジニル酢酸 エチル エステル (1.48 g, 80%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.76 (d, J

= 13.2 Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.63 (dt, $J = 1.6, 13.1$ Hz, 1H), 2.85 (br, 1H), 3.16 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H).

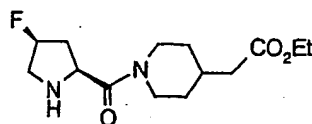
[工程 2] 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 エチル エステルの合成



4-ピペリジニル酢酸 エチル エステル (1.48 g, 8.64 mmol) 及び 1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジンカルボン酸 (2.02 mg, 8.66 mmol) を DMF (30 ml) に溶解し、EDC·HCl (2.49 g, 2.61 mmol)、HOBt 及び DMA P を加え、室温で一晩攪拌する。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (15:1, v/v) 流分より 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 エチル エステル (1.05 g, 32%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (dt, $J = 4.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.70 (s, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.20 (br, 1H), 2.24 (dd, $J = 4.4, 7.2$ Hz, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 53.9$ Hz, 1H).

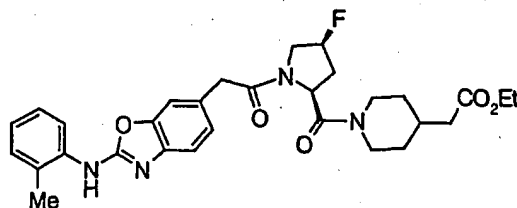
[工程 3] 1-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 エチル エステルの合成



1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 エチル エステル (1.05 g, 2.74 mmol) を 塩化メチレン (10 ml) に溶解し、0 °C で トリフルオロ酢酸 (4 ml) を加えた後、反応液を 50 °C で 3 時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去し、得られる残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて中和後、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して 1-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 エチル エステル (786 mg, 100%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (dt, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.02 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.66 (series of m, total 1H), 2.78 (ddd, J = 2.8, 13.6, 37.5 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 2.4, 13.6, 18.8 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.61 (br, 1H), 5.17 (d, J = 53.9 Hz, 1H).

[工程 4] 1-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 エチル エステルの合成



2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (350 mg, 1.24 mmol)

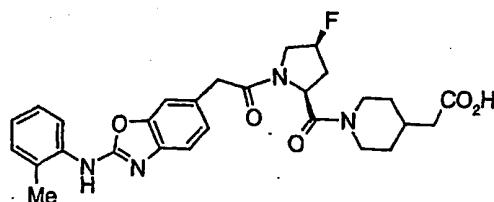
及び 1-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 エチル エステル (357 mg, 1.24 mmol) を DMF (9 ml) に溶解し、EDC・HCl (356 mg, 1.86 mmol)、HOBt 及び DMAP を加え、室温で一晩攪拌する。反応液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分より 1-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 エチル エステル (525 mg, 77%) を褐色油状物として得た。

IR (ATR) 1726, 1637, 1573, 1440 cm^{-1} ,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (dt, $J = 4.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.26 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.44 (br, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.79 (series of m, total 3H), 3.95 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.60 (m, 1), 5.01 (m, 1H), 5.25 (series of d, $J = 53.5$ Hz, total 1H), 6.88 (br, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 551 ($M+H$) $^+$.

[工程 5] 1-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 の合成



1-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 エチル エステル (5

50 mg, 0.95 mmol) を THF (6 ml) に溶解し、0.25N NaOH (2eq) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液に水 (30 ml) を加えた後、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v) 混合液で抽出する。抽出液を 1N HCl 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分より 1-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジニル酢酸 (258 mg, 52%) を白色結晶性粉末として得た。

IR (ATR) 1712, 1639, 1573 cm^{-1} ;

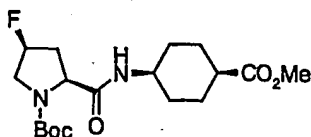
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.44 (br, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.77 (m, total 3H), 3.92 (m, 1H), 4.59 (br, 1H), 5.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 523 ($M+H$) $^+$.

実施例 3 2

シス-4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 :

[工程 1] シス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



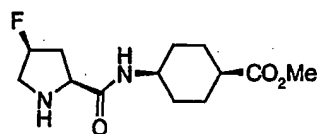
シス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (1.32 g, 9.22 mmol) を アセトニトリル-水 (1:1, v/v, 60 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチル ジカーボネート

(2.05 g, 9.39 mmol) 及びトリエチルアミン (2.39 ml, 9.07 mmol) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に1N HClを加えて酸性にした後、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v) 混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して シス-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (2.30 g, 97%) を白色結晶性粉末として得た。シス-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (2.30 g, 8.94 mmol) をメタノール-ベンゼン (5:1, v/v, 100 ml) に溶解し、室温攪拌下に トリメチルシリルジアゾメタン (2Mヘキサン溶液; 9 ml) を滴下する。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) 流分よりシス-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (2.30 g, 100%) を無色油状物として得た。シス-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (2.30 g, 8.93 mmol) を 塩化メチレン (18 ml) に溶解し、0 °C で トリフルオロ酢酸 (7 ml) を加えた後、反応液を室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて中和後、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水 硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去してcis-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.39 g, 99%) を無色油状物として得た。シス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.39 g, 8.87 mmol) 及び 1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジンカルボン酸 (2.07 g, 8.87 mmol) を DMF (40ml) に溶解し、EDC·HCl (2.56 g, 13.3 mmol)、HOBt (5.0 mg, 0.04 mmol) 及びD MAP (5.0 mg, 0.04 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液に飽和食塩水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラ

フィーにて精製しクロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分よりシス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (2.96 g, 90%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.56 (br, 2H), 1.72 (br, 4H), 1.88 (br, 2H), 2.27 (br, 1H), 2.49 (br, 2H), 2.56 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.78 (br, 1H), 3.95 (br, 1H), 5.13 (d, $J = 51.6$ Hz, 1H), 7.72 (br, 1H).

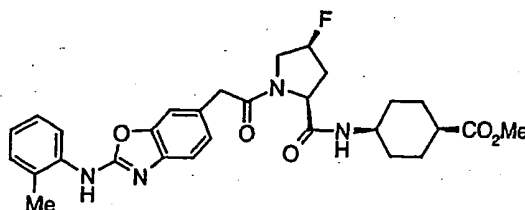
[工程 2] シス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



シス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (440 mg, 1.18 mmol) を塩化メチレン (7 ml) に溶解し、0 °C でトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加えた後、反応液を室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて中和後、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v) 混合液で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してシス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (270 mg, 84%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.63 (series of dd, $J = 3.6, 35.5$ Hz, total 1H), 3.31 (series of d, $J = 35.5$ Hz, total 1H), 3.69 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 2.8, 10.4$ Hz, 1H), 3.90 (br, 1H), 5.16 (d, $J = 53.1$ Hz, 1H), 7.72 (br, 1H).

[工程 3] シス-4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (147 mg, 0.52 mmol) 及び シス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (142 mg, 0.52 mmol) を DMF (5 ml) に溶解し、EDC・HCl (151 mg, 0.78 mmol)、HOBt (5.0 mg, 0.04 mmol) 及び DMAP (5.0 mg, 0.04 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分よりシス-4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (299mg, 100%) を褐色油状物として得た。

IR (ATR) 1726, 1637, 1531, 1437 cm^{-1} ;

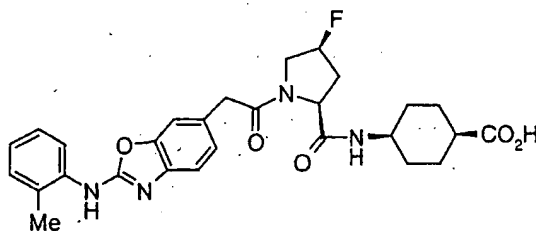
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.78 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.9 (series of m, total 2 H), 3.70 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 7.08 (m, 2 H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 537 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

Anal. Calcd for $C_{29}H_{33}FN_4O_5 \cdot 1.5H_2O$: C, 61.80; H, 6.44; N, 9.94.

Found: C, 62.21; H, 6.30; N, 9.02.

[工程 4] シス-4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 の合成



シス-4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (299 mg, 0.55 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.25N NaOH (2eq) を加えて室温で一晩攪拌する。反応液をクロロホルム-メタノール (5:1, v/v; 50 ml) で希釈し、これを1N HCl洗淨、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分よりシス-4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルカルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (248 mg, 86%) を白色結晶性固体として得た。

IR (ATR) 1639, 1573, 1428 cm^{-1} ;

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24 (br, 2H), 1.54 (br, 1H), 1.66 (br, 4H), 1.76 (br, 2H), 1.99 (br, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.44 (br, 1H), 2.83 (series of t, $J = 16.0$ Hz, total 1H), 3.61-3.82 (series of m, total 4 H), 3.86 (br, 2H), 5.24 (d, $J = 52.4$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.80 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 523 ($M+H$)⁺;

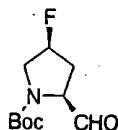
Anal. Calcd for $C_{28}H_{31}FN_4O_5 \cdot H_2O$: C, 62.21; H, 6.15; N, 10.36.

Found: C, 63.06; H, 6.23; N, 9.07.

実施例 3 3

4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチルアミノ]安息香酸:

[工程 1] N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-プロリナールの合成



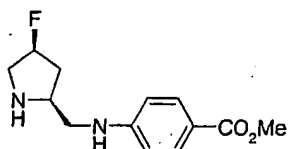
N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメタノール (1.22 g, 5.57 mmol) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、室温攪拌下に1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズイオドキシオール-3(1H)-オン (Dess-Martin Periodinate, 2.84g, 6.69 mmol) を徐々に加える。加え終わった後、反応混合液をさらに室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に濾取し、不溶物を濾別後、減圧下に溶媒を留去する。残渣にエーテルを加え、不溶物を濾別後、濾液を減圧下に留去する。さらに同様の操作を3回繰り返し、不溶物を減圧下に濾別し、N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-プロリナール (1.20 g, 99%) を褐色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.63 and 1.68 (s, total 9 H), 2.38-2.69 (m, 1 H), 3.68-3.84 (m, 1 H), 3.95-4.14 (m, 1 H), 4.36-4.51 (m, 1 H), 5.40 (brd, J = 51.2 Hz, 1 H), 9.78 (d, J = 18.4 Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z , 218 (M^++H).

[工程 2] 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチルアミノ]安息香酸 メチ

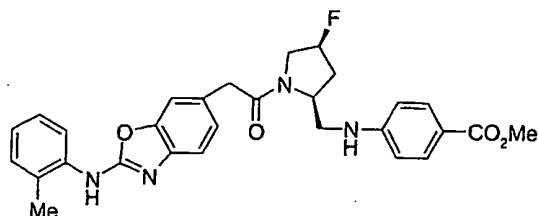
ルエステルの合成



4-アミノ安息香酸 メチル エステル (728 mg, 4.82 mmol)、酢酸 (290 ml, 4.82 mmol) 及び N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-プロリナール (697 mg, 3.21 mmol) を メタノール (15 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に シアノ水素化ホウ素ナトリウム (95%, 320 mg, 4.82 mmol) を加えた後、反応混合液を室温で一晩攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られろ残渣を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (7 ml) を加え、室温で30 分攪拌する。反応溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10 : 1) 流分より4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチルアミノ]安息香酸 メチル エステル (458 mg, 57%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.92 (m, 1 H), 2.15-2.31 (m, 1 H), 2.90-3.03 (m, 1 H), 3.18-3.23 (m, 1 H), 3.28-3.37 (m, 2 H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.63 (br s, 1 H), 5.14-5.30 (m, 1 H), 6.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H).

[工程 3] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチルアミノ]安息香酸 メチル エステルの合成

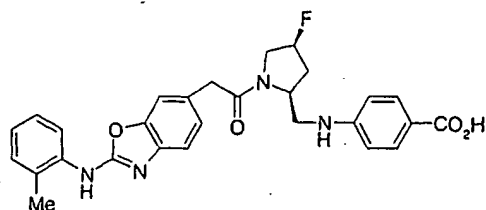


4-[4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチルアミノ]安息香酸 メチル エステル (277 mg, 1.10 mmol)、2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (310 mg, 1.10 mmol) 及びDMAP (148 mg, 1.21 mmol) を DMF (10 ml) 中、室温でEDC・HCl (232 mg, 1.21 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄 (3回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1 : 4) 流分より4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチルアミノ]安息香酸 メチル エステル (580 mg, 10%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (br s, 1 H), 2.07-2.23 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.24-3.28 (m, 1 H), 3.57-3.75 (m, 1 H), 3.61-3.85 (m, 2 H), 3.83 (s, 3H), 4.54 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.22-5.40 (m, 2 H), 6.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.03-7.09 (m, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 517 (M^+H).

[工程 4] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチルアミノ]安息香酸の合成



4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フル
 オロ-(2S)-ピロリジニルメチルアミノ]安息香酸 メチル エステル (568 mg, 1.1
 0 mmol) をメタノール-THF (1 : 1, 10 ml) に溶解し、1.0M-NaOH (5.50 ml, 5.
 50 mmol) を室温で加えた後、60℃で3時間攪拌する。反応液を1N-HCl (10 ml)
 に注ぎ、クロロホルム-メタノール混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリ
 ウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いる
 カラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10 : 1) 流分
 より4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フ
 ルオロ-(2S)-ピロリジニルメチルアミノ]安息香酸 (409 mg, 74%) を無色アモル
 ファスとして得た。

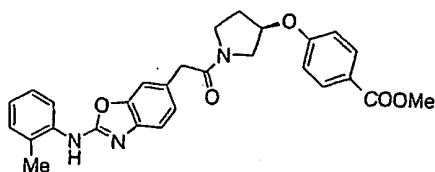
¹H-NMR (DMSO-d₆), mixture of rotamers, δ : 2.02-2.26 (m, 2 H), 2.29 an
 d 2.30 (s, total 3 H), 2.93-2.99 (m, 1 H), 3.58-4.33 (series of m, 6 H),
 5.38-5.47 (m, 1 H), 6.64-7.83 (series of m, 12 H).

MS (ESI) m/z 503 (M⁺+H).

実施例 3 4

4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(3R)-ピロリ
 ジニルオキシ]安息香酸 :

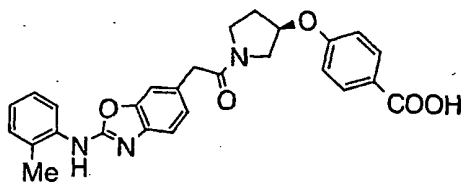
[工程 1] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(
 3R)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



4-(3R-ピロリジニル)オキシ安息香酸 メチル エステル (221 mg, 1.0 mmol)、2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (282 mg, 1.0 mmol)、HO Bt (135 mg, 1.0 mmol) 及び トリエチルアミン (417 μ l, 3.0 mmol) を 塩化メチレン (15 ml) に溶解し、0 $^{\circ}$ C で EDC(HCl) (288 mg, 1.5 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌する。反応液に氷水 (20 ml) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、2 M クエン酸水及び飽和炭酸水素ナトリウム水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1:5, v/v) 流分より標題物 (320 mg, 66%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.40 (m, 5H), 3.60-4.00 (m, 6H), 4.95-5.05 (m, 1H), 6.80-7.41 (m, 9H), 7.94-8.09 (m, 3H).

[工程 2] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(3R)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 の合成



4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(3R)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステル (320 mg, 0.65 mmol) を THF (5.0 ml) 及び メタノール (3.0 ml) に溶解し、室温で 1N NaOH (1.0 ml, 1.0 mmol)

を加えた後、反応液を70 °Cで18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に水 (5 ml) 及び1N HClを加えて弱酸性としする。得られる結晶を減圧濾取、水洗後、減圧下に乾燥して標題物 (240 mg, 77%) を白色結晶性固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.01-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.55-3.90 (m, 6H), 5.11-5.20 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.81-7.89 (m, 3H).

MS (FAB) m/z 472 (M+H)⁺;

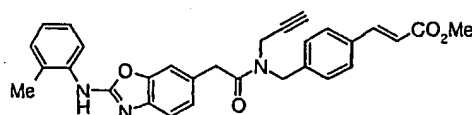
Anal. calcd for C₂₇H₂₅N₃O₅ · 0.5 H₂O: C, 67.49; H, 5.45; N, 8.74.

Found: C, 67.33; H, 5.35; N, 8.57.

実施例 3 5

4-[N-(3-プロピニル)-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセタミド]メチル]桂皮酸 :

[工程 1] 4-[N-(3-プロピニル)-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセタミド]メチル]桂皮酸 メチル エステルの合成

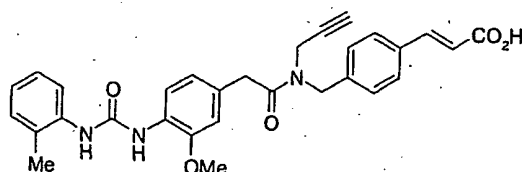


2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (180 mg, 0.64 mmol)、4-[N-(3-プロピニル)アミノメチル]桂皮酸 メチル エステル (146 mg, 0.64 mmol)、HOBt (17.0 mg, 0.13 mmol) 及び トリエチルアミン (0.13 mL, 0.96 mmol) の DMF (6 mL) 溶液に EDC · HCl (183 mg, 0.96 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液に水 (20 ml) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し酢酸エチル流分よ

り標題物 (313 mg, 99 %) を赤色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23, 2.33 (each s, total 1H), 2.38 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.83, 3.96 (each s, total 2H), 4.27 (s, 2H), 4.72, 4.74 (each s, total 2H), 6.44 (m, 1H), 6.95 – 7.56 (m, 10H), 7.68 (m, 1H), 8.08 (m, 1H).

[工程 2] 4-[N-(3-プロピニル)-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセタミド]メチル]桂皮酸 の合成



4-[N-(3-プロピニル)-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセタミド]メチル]桂皮酸 メチル エステル (313 mg, 0.63 mmol) の THF (8 mL) 溶液に室温攪拌下に 0.25N NaOH (4.70 mL, 1.17 mmol) を加えた後、反応混合物を 70 °C で 2 時間攪拌する。反応液を 0 °C で攪拌下に 1N HCl (5 mL) に注ぎ、得られる結晶を濾取、水洗後、減圧下に乾燥して標題物 (609 mg, 82 %) を淡黄色固形物として得た。

IR (KBr) 3353, 3288, 2960, 2127, 2119, 1687, 1629, 1600, 1533, 1454, 1417 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.17 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.80, 3.92 (each s, total 2H), 4.12, 4.23 (each s, total 2H), 4.61, 4.76 (each s, total 2H), 6.50 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.23 – 7.29 (m, 6H), 7.52 – 7.67 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 9.64 (broad s, 1H).

ESI-MS 512 ($M^+ + 1$);

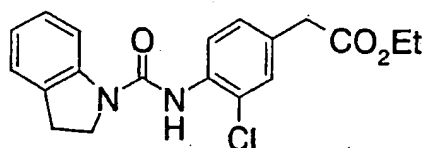
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 68.62; H, 5.85; N, 8.00.

Found: C, 68.76; H, 6.18; N, 7.16.

実施例 36

4-[1-[3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステルの合成



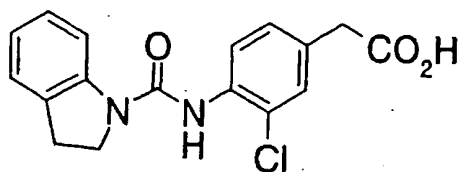
4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 エチル エステル (2.00 g, 9.36 mmol) を塩化メチレン (50 ml) 中、0℃で攪拌下に、トリフォスゲン (926 mg, 3.12 mmol)、次いでピリジン (5 ml)を加える。同温度で15分間攪拌後、インドリン (1.05 ml, 9.36 mmol) を加える。反応混合液をさらに室温で15分間攪拌する。

反応液に水 (50 ml) を加え酢酸エチル (300 ml)で抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステル (3.07 g, 91%) を淡桃色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 3.20-3.26 (m, 2 H), 3.54 (d, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 4.08-4.18 (m, 4 H), 6.93-6.98 (m, 1 H), 7.09-7.31 (m, 5 H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H);

MS (ESI) m/z 359 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)フェニル酢酸の合成

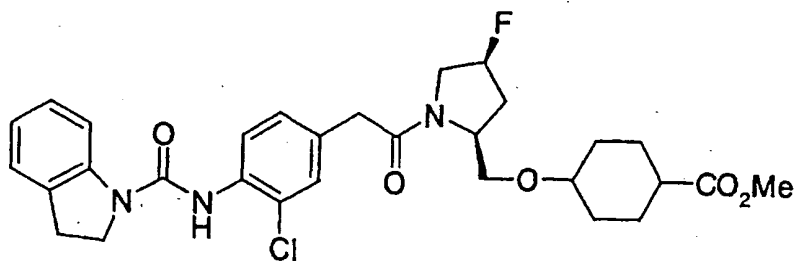


3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステル (3.07 g, 8.56 mmol) に 0.25 N NaOH (68.4 ml, 17.1 mmol) 及び THF (70 ml) を加え、4時間加熱還流する。冷却後、反応液を 1 N 塩酸 (50 ml) に注ぐ。析出結晶を濾取し、減圧下に12時間乾燥して3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 (1.71 g, 60%) を無色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 4.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.19–7.23 (m, 2 H), 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.54–7.58 (m, 1 H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H);

MS (ESI) m/z 331 ($M^+ + 1$).

[工程 3] 4-[1-[3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチル エステルの合成



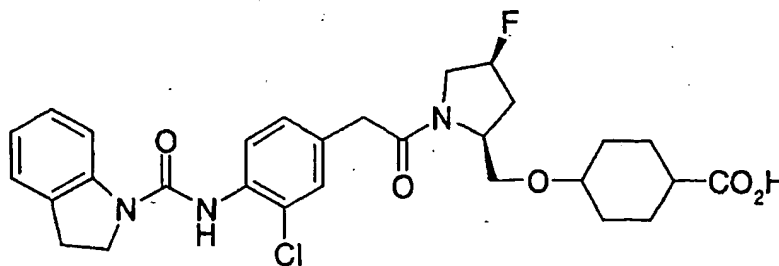
[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチ

ル エステル (実施例21の [工程 3]で合成した化合物) (143 mg, 0.55 mmol)、3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 (182 mg, 0.55 mmol)、EDC・HCl (116 mg, 0.61 mmol) 及び HOBt (15 mg, 0.11 mmol) を DMF (10 ml) 中、室温で一晩攪拌する。反応液に水 (20ml) を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、得られる残渣をシリカゲルを用いる薄層カラムクロマトグラフィーにて精製し、[ヘキサン/酢酸エチル (1/10) で展開] 4-[1-[3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (259 mg, 82%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃), mixture of amide isomers, δ : 1.21-1.32 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.98-2.51 (series of m, 8 H), 3.27 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.22-3.34 (m, 2 H), 3.50-4.01 (series of m, 4 H), 3.66 and 3.67 (s, total 3 H), 4.14 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.10-4.38 (m, 1 H), 5.16-5.33 (m, 1 H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.12-7.24 (series of m, 4 H), 7.34 (br s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.27 (t, J = 8.4 Hz, 1 H);

MS (ESI) m/z 572 (M⁺+1).

[工程 4] 4-[1-[3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



4-[1-[3-クロロ-4-(1-インドリニルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4

S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (224 mg, 0.39 mmol) に 0.5 N NaOH (4.7 ml)、メタノール (5 ml) 及び THF (5 ml) を加え室温で一晩攪拌する。反応液を1 N塩酸 (10ml) に注ぎ、クロロホルム/メタノール (10/1) で抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/メタノール (10/1) 流分より標題物 (221 mg, 100%) を無色アモルファスとして得た。

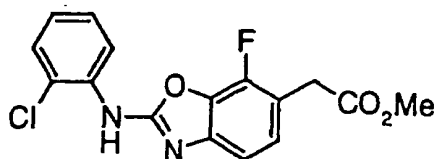
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of amide isomers, δ : 1.21-1.33 (m, 2 H), 1.42-1.54 (m, 2 H), 2.00-2.50 (series of m, 8 H), 3.26 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.24-3.36 (m, 2 H), 3.48-4.00 (series of m, 4 H), 4.14 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 4.16-4.37 (m, 1 H), 5.17-5.32 (m, 1 H), 6.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.11-7.24 (series of m, 4 H), 7.33 (s, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.25 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H);

MS (ESI) m/z 558 ($M^+ + 1$).

実施例 37

4-[1-[2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 :

[工程 1] 2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル酢酸
メチル エステルの合成



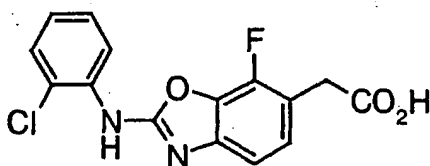
4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 (2.52 g, 12.7 mmol) をメ

タノール (50 ml) に溶解し、室温で2-クロロフェニル イソチオシアン酸 (1.99 ml, 12.7 mmol) を加える。反応液を室温で2.5時間攪拌後、酸化第二水銀 (黄色) (3.29 g, 15.2 mmol) を加え、さらに 70 °C で14時間攪拌する。反応液を室温に放冷後、反応液をセライトを用いて減圧下に不溶物を濾別、メタノール洗浄する。濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル 100 g、クロロホルム/酢酸エチル (30/1)] 流分より2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (2.12 g, 50%) を淡桃色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.05 (tt, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (dt, $J = 7.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (br, 1H), 8.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H);

MS (ESI) m/z 335 ($M^+ + 1$), 337 ($M^+ + 3$).

[工程 2] 2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル酢酸の合成

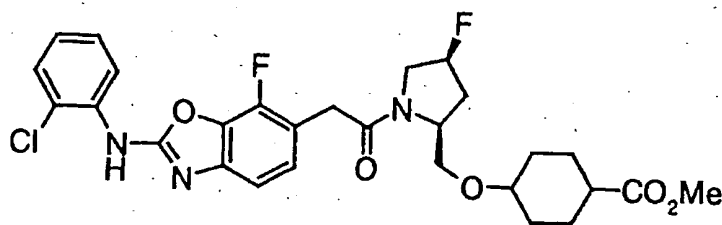


2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (2.12 g, 6.33 mmol) をTHF/メタノール (2 : 1, 90 ml) に溶解し、1 N NaOH (30 ml) を加えて室温で3.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去し、残渣に1 N塩酸を加えて酸性にする。析出結晶を濾取、水洗後、減圧下に乾燥して 2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (1.8

3 g, 90%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.71 (s, 2H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.23 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 12.27 (br, 1H).

[工程 3] 4-[1-[2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



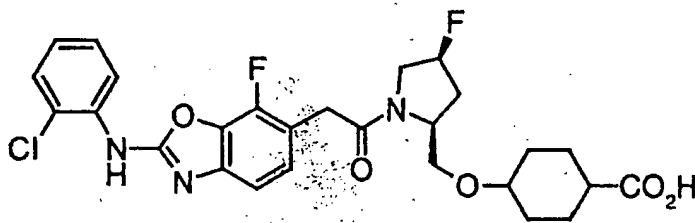
4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の工程 3で合成した化合物) (210 mg, 0.81 mmol)、2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (260 mg, 0.81 mmol)、EDC·HCl (233 mg, 1.22 mmol)、HOBT (165 mg, 1.22 mmol) 及びトリエチルアミン (0.56 ml, 4.05 mmol) をDMF (4 ml) 中、室温で15時間攪拌する。反応液を氷水 (30ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し [シリカゲル50 g、クロロホルム/アセトン (20/1)] 流分より4-[1-[2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (420 mg, 92%) を、無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17-1.54 (m, 5H), 1.92-2.53 (m, 7H), 3.28 (m, 1

H), 3.35 and 3.54 (each m, total 1H, amide isomers), 3.64 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.70 (s, 1H), 3.72-4.04 (m, 3H), 4.31 and 4.38 (each m, total 1H, amide isomers), 5.26 and 5.30 (each m, total 1H, amide isomers), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H);

MS (ESI) m/z 562 ($M^+ + 1$), 564 ($M^+ + 3$).

[工程 4] 4-[1-[2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



4-[1-[2-(2-クロロフェニル)アミノ-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (420 mg, 0.747 mmol) を THF/メタノール (2 : 1, 15 ml) 及び 1 N NaOH (5 ml) 中、室温で 17 時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去し、得られる残渣に 1 N 塩酸を加えて酸性にする。得られる結晶を減圧下に濾取、水洗後、減圧下に乾燥して標題物 (336 mg, 82%) を淡褐色固形物として得た。

IR (ATR) 3199, 2935, 2863, 1703, 1636, 1593, 1574, 1448 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.13-1.43 (m, 5H), 1.76-2.24 (m, 7H), 3.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.59-4.41 (m, 5H), 5.24-5.49 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H),

7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H);

MS (ESI) m/z 548 ($M^+ + 1$), 550 ($M^+ + 3$);

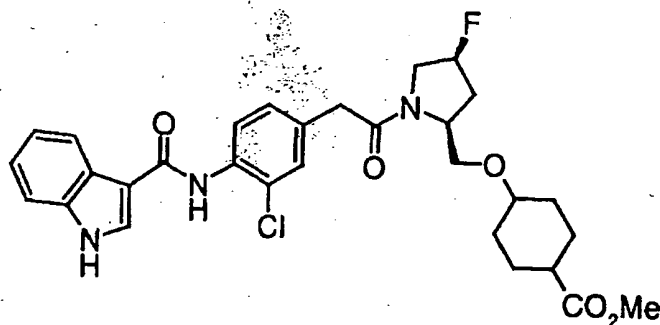
Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}ClF_2N_3O_5 \cdot 0.5H_2O$: C, 58.22; H, 5.25; N, 7.57; Cl, 6.37; F, 6.82.

Found: C, 58.44; H, 5.17; N, 7.45; Cl, 6.55; F, 6.64.

実施例 38

4-[1-[3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 4-[1-[3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



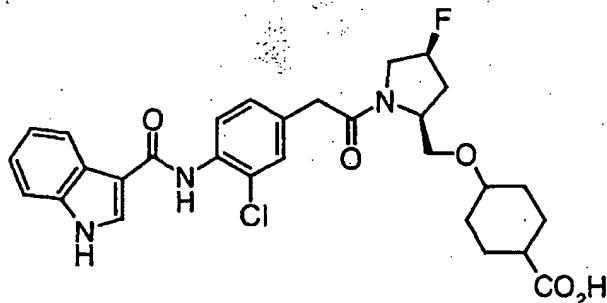
3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 (240 mg, 0.67 mmol)、4-[1-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の [工程 3]で合成した化合物) (174 mg, 0.67 mmol)、HOBt (18.0 mg, 0.13 mmol) 及び DMAP (16.0 mg, 0.13 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液に、EDC · HCl (168 mg, 0.87 mmol) を加えた後、反応混合液を室温で4時間攪拌する。反応液に水 (10 mL) を加え、析出物を濾取、Et2Oで洗浄後減圧下に乾燥し4-[1-[3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル

アセチル]- (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (320 mg, 84 %) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15 - 1.28 (m, 2H), 1.32 - 1.44 (m, 2H), 1.87 - 2.07 (m, 4H), 2.10 - 2.33 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.30 and 3.45 (each m, total 1H), 3.57 (s, 3H), 3.60 - 3.93 (m, 5H), 4.15 and 4.33 (each m, total 1H), 5.31 and 5.38 (each m, total 1H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 7.37 and 7.39 (each d, J = 1.4 Hz, total 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 and 7.66 (each d, J = 8.3 Hz, total 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.73 (broad s, 1H);

MS (ESI) m/z 570 (M⁺+1), 572 (M⁺+3).

[工程 2] 4-[1-[3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]- (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



4-[1-[3-クロロ-4-(3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]- (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (320 mg, 0.56 mmol) の THF (14 mL) 懸濁液に 0.25N NaOH (8.20 mL, 2.05 mmol) を加え、反応液を室温で 5 時間攪拌する。反応液を氷冷下 1N HCl (10 mL) に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗後、減圧下に乾燥して 標題物 (295 mg, 88 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3423, 3210, 2940, 2863, 1697, 1627, 1513, 1432 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 - 1.28 (m, 2H), 1.32 - 1.44 (m, 2H), 1.87 - 2.07 (m, 4H), 2.10 - 2.33 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.30 and 3.45 (each m, total 1H), 3.57 (s, 3H), 3.60 - 3.93 (m, 5H), 4.15 and 4.33 (each m, total 1H), 5.31 and 5.38 (each m, total 1H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 7.37 and 7.39 (each d, $J = 1.4$ Hz, total 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 and 7.66 (each d, $J = 8.3$ Hz, total 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.73 (broad s, 1H);

MS (ESI) m/z 556 ($M^+ + 1$), 558 ($M^+ + 3$);

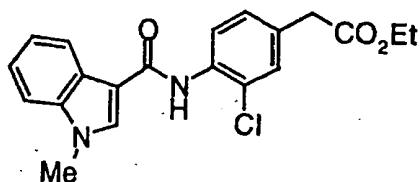
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 60.68; H, 5.79; N, 7.32.

Found: C, 60.90; H, 5.29; N, 7.32.

実施例 3 9

4-[1-[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステルの合成



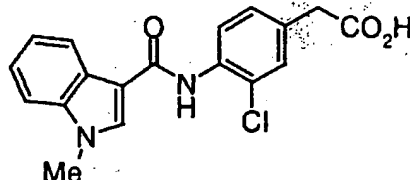
1-メチルインドール-3-カルボン酸 (1.01 g, 5.71 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 エチル エステル (1.22 g, 5.71 mmol)、HOBt (0.86 g, 6.34 mmol) 及び DMAP (0.14 g, 1.15 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に、EDC·HCl (1.44 g, 7.49 mmol) を加えた後、反応混合液を70 °Cで18時間攪拌する。反応液を室

温に冷却後、水 (30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステル (639 mg, 30 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.28 (broad s, 1H), 8.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H);

MS (ESI) m/z 371 (M^++1), 373 (M^++3).

[工程 2] 3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸の合成

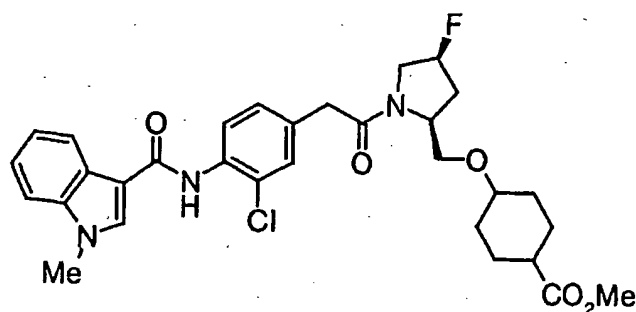


3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 エチル エステル (639 mg, 1.72 mmol) の THF (17.5 mL) 溶液に0.25N NaOH (10.3 mL, 2.58 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌する。反応液を氷冷下 1N HCl (15 mL) に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗浄後、減圧下乾燥し 3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 (549 mg, 93 %) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.61 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.17 - 7.28 (m, 3H),

7.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

【工程 3】 4-[1-[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



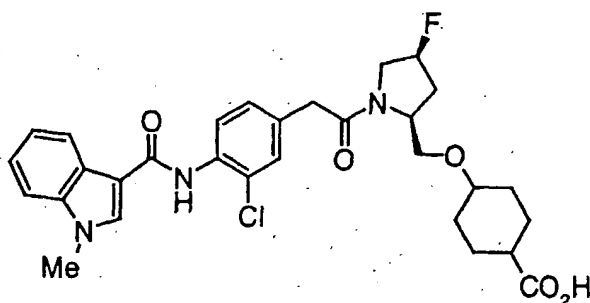
3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル酢酸 (82.0 mg, 0.24 mmol)、[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の【工程 3】で合成した化合物) (62.0 mg, 0.24 mmol)、HOBt (6.0 mg, 0.05 mmol) 及び DMAP (6.0 mg, 0.05 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に、EDC・HCl (60.0 mg, 0.31 mmol) を加えた後、反応混合液を室温で6時間攪拌する。反応液を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より4-[1-[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (115 mg, 82 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 - 1.32 (m, 2H), 1.40 - 1.53 (m, 2H), 1.97 - 2.50 (m, 7H), 3.26 (m, 1H), 3.33 and 3.50 (each m, total 1H), 3.57 - 4.01 (m, 11H [3.64 and 3.66 (each s, total 3H), 3.88 (s, 3H)], 4.21 and 4.38

(each m, total 1H), 5.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (broad s, 1H), 8.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H);

MS (ESI) m/z 584 ($M^+ + 1$), 586 ($M^+ + 3$).

[工程 4] 4-[1-[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



4-[1-[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (115 mg, 0.20 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液に 0.25N NaOH (1.50 mL, 0.38 mmol) を加え、反応液を室温で5時間攪拌する。反応液を氷冷下 1N HCl (3.0 mL) に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗後減圧下に乾燥して 標題物 (94 mg, 88 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) 2938, 2863, 1724, 1646, 1577, 1511, 1465 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.19 - 1.39 (m, 4H), 1.90 - 2.11 (m, 4H), 2.14 - 2.27 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.43 - 3.87 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.16 and 4.34 (each m, total 1H), 5.31 and 5.38 (each m, total 1H), 7.18 - 7.28 (m, 3H), 7.37 and 7.39 (each s, total 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70 and 7.71 (each d, $J = 8.1$ Hz, total 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 11.95 (broad s, 1H);

MS (ESI) m/z 570 ($M^+ + 1$), 572 ($M^+ + 3$);

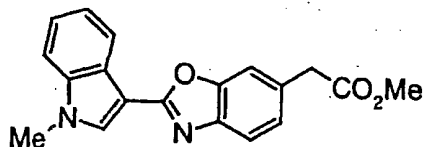
Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}ClFN_3O_5 \cdot 0.75 H_2O$: C, 61.75; H, 5.96; N, 7.20.

Found: C, 61.85; H, 5.92; N, 6.83.

実施例 40

4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリルアセチル]- (2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリル酢酸 メチル エステルの合成

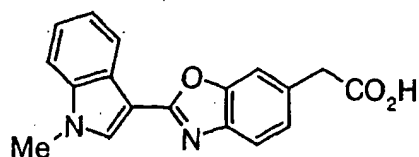


1-メチル-3-インドールカルボン酸 (1.00 g, 5.71 mmol)、4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (1.03 g, 5.71 mmol) 及びホウ酸 (1.05 g, 17.1 mmol) の混合物をキシレン (20 mL) 中、Dean-Stark 脱水管を用いて24時間加熱還流する。反応混合液を室温まで冷却後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル (4 : 1, v/v) 流分より 2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリル酢酸 メチル エステル (0.20 g, 11 %) を黄色油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.21 (d, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.45 (m, 1H);

MS (ESI) m/z 321 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリル酢酸の合成

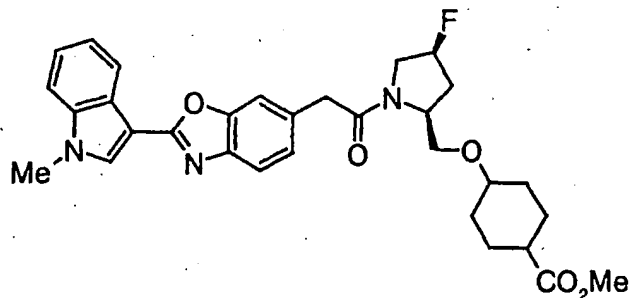


2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリル酢酸 メチル エステル (200 mg, 0.62 mmol) の THF (6.5 mL) 溶液に 0.25N NaOH (3.75 mL, 0.93 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液を氷冷下 1N HCl (10 mL) に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗後、減圧下乾燥し 2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリル酢酸 (189 mg, 99 %) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.73 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.24 (dd, $J = 7.8$, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 7.8$, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 7.8$, 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 3H), 8.32 (dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 12.37 (broad s, 1H);

MS (ESI) m/z 307 ($M^+ + 1$).

[工程 3] 4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



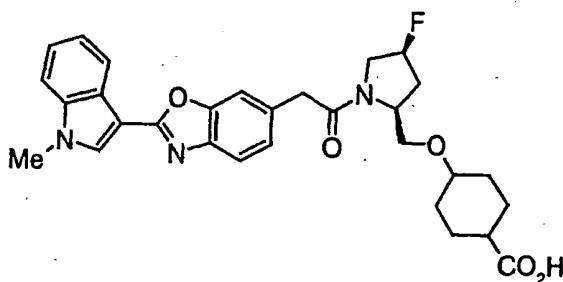
2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリル酢酸 (251 mg, 0.82 mmol)、[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル

チル エステル (実施例21の [工程 3]で合成した化合物) (212 mg, 0.82 mmol)、HOBt (22.0 mg, 0.16 mmol) 及び DMAP (20.0 mg, 0.16 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液に、EDC・HCl (204 mg, 1.07 mmol) を加えた後、反応混合液を室温で4時間攪拌する。反応液を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (431 mg, 96 %) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 - 1.34 (m, 2H), 1.40 - 1.53 (m, 2H), 1.96 - 2.15 (m, 4H), 2.19 - 2.50 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.35 and 3.50 (each m, total 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H), 3.69 - 3.87 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 - 4.06 (m, 2H), 4.25 and 4.39 (each m, total 1H), 5.23 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.44 (m, 1H);

MS (ESI) m/z 548 ($M^+ + 1$).

[工程 4] 4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



4-[(4S)-フルオロ-1-[2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾオキサゾリルアセ

チル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (431 mg, 0.79 mmol) の THF (8.0 mL) 溶液に0.25N NaOH (5.00 mL, 1.25 mmol) を加え、反応液を室温で5 時間攪拌する。反応液を氷冷下1N HCl (10 mL) に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗後、減圧下に乾燥して 標題物 (396 mg, 94 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) 2938, 2861, 1718, 1644, 1627, 1575, 1523, 1423 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 - 1.27 (m, 2H), 1.32 - 1.45 (m, 2H), 1.89 - 2.11 (m, 4H), 2.14 - 2.29 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.75 - 3.95 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.11 and 4.38 (each m, total 1H), 5.35 and 5.40 (each m, total 1H), 7.22 (m, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.55 - 7.67 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 12.03 (broad s, 1H);

MS (ESI) m/z 534 ($\text{M}^+ + 1$);

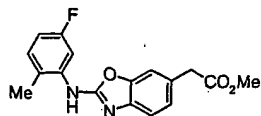
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_5$: C, 67.53; H, 6.04; N, 7.87.

Found: C, 67.33; H, 6.06; N, 7.70.

実施例 4 1

トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成



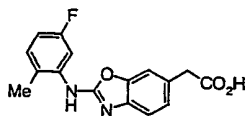
4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (2.17 g, 12.0 mmol)

1) をメタノール (50 ml) 中、5-フルオロ-2-メチルフェニル イソチオシアン酸 (2.00 g, 12.0 mmol) を室温に加える。反応液を27時間攪拌後、酸化第二水銀 (黄色) (3.12 g, 14.4 mmol) を加え、反応液を70 °Cで4時間攪拌。室温に冷却後、反応液をセライトろ過、メタノール洗浄。ろ液を減圧で溶媒を留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/酢酸エチル (10/1) 流分より[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (1.73 g, 46%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (s, 3H), 3.705 (s, 2H), 3.711 (s, 3H), 6.74 (d, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 6.81 (br, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 315 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸



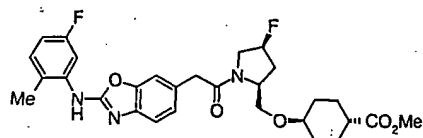
[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (1.73 g, 5.50 mmol) をTHF/メタノール (2:1, 30 ml) に溶解し、1 N NaOH (20 ml)を加え、室温で3.5時間攪拌する。反応液を減圧で溶媒を留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (1.60 g, 97%) を無色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.49 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 6.87 (dt,

$J = 8.3, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.95 and 7.98 (each s, total 1H, amide isomers), 9.80 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 301 ($M^+ + 1$).

〔工程 3〕 トランス-4-〔1-〔〔2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル〕アセチル〕-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ〕シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



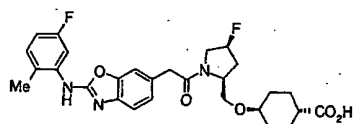
〔2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル〕酢酸、トランス-4-〔(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ〕シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の〔工程3〕で合成した化合物 (259 mg, 1.0 mmol)、EDC HCl (288 mg, 1.5 mmol)、HOBt (203 mg, 1.5 mmol) およびトリエチルアミン (0.70 ml, 5.0 mmol) を DMF (5 ml) 中、室温で18時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧で溶媒を留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (1/4) 流分より、トランス-4-〔1-〔〔2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル〕アセチル〕-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ〕シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (540 mg, 100%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.83 (m, 6H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.20-2.51 (m,

5H), 3.24 (m, 1H), 3.34 and 3.50 (t and dd, $J = 8.8$ and 9.0 , 6.8 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.65 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.72-4.42 (m, 4H), 5.16-5.35 (m, 1H), 6.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.97 (br, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.07 and 8.09 (each s, total 1H, amide isomers).

MS (ESI) m/z 542 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (540 mg, 1.0 mmol) をTHF/メタノール (20/10 ml) に溶解し、1 N NaOH (20 ml)を加えて室温で14時間攪拌する。反応液を減圧で溶媒を留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧下に乾燥して標題物(477 mg, 90%)を無色結晶性粉末として得た。

IR (ATR) ν 2939, 2864, 1701, 1639, 1610, 1576, 1437 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.41 (m, 4H), 1.82-2.01 (m, 4H), 2.10-2.21 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.14-3.57 (m, 3H), 3.62-3.95 (m, 4H), 4.14 and 4.32 (m and q, $J = 7.3$ Hz, total 1H, amide isomers), 5.31 and 5.37 (each d, $J = 53.4$ and 53.4 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.87 (d, $J = 8.4$, 2.7 Hz, 1H), 7.05 and 7.08 (each d, each $J = 8.3$ Hz, total 1

H, amide isomers), 7.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 9.77 (br, 1H), 12.03 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 528 ($M^+ + 1$);

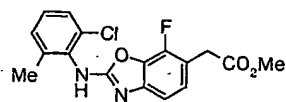
Anal. Calcd for $C_{28}H_{31}F_2N_3O_5 \cdot 0.2H_2O$: C, 63.31; H, 5.96; N, 7.91; F, 7.15.

Found: C, 63.13; H, 5.89; N, 7.71; F, 7.15.

実施例 42

トランス-4-[1-[[2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステルの合成



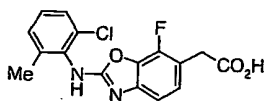
(4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) 酢酸 メチル エステル (1.0 g, 5.02 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、2-クロロ-6-メチルフェニルイソチオシアン酸 (841 mg, 4.58 mmol) を室温で加える。反応液を5日間攪拌後、酸化第二水銀 (黄色) (1.14 g, 4.36 mmol) を加え、70℃で23時間攪拌。冷却後、反応液をセライトろ過、メタノール洗浄。濾液を減圧で溶媒を留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製してクロロホルム/酢酸エチル (30/1) 流分より、[2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (1.45 g, 95%) を赤色アモルファスとして得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.38 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.05 (t, J

= 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 349 ($M^+ + 1$), 351 ($M^+ + 3$).

[工程 2] [2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸の合成

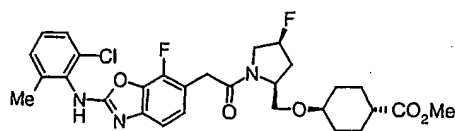


[2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (1.45 g, 4.16 mmol) の THF/メタノール (4 : 1, v/v, 100 ml) 溶液に、1 N NaOH (40 ml) を加え、室温で17時間攪拌する。反応液を減圧で溶媒を留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。得られる結晶を濾取、水洗後、減圧乾燥して[2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (1.30 g, 93%) を無色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.28 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 7.01 and 7.03 (each s, total 1H, amide isomers), 7.07 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 335 ($M^+ + 1$), 337 ($M^+ + 3$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



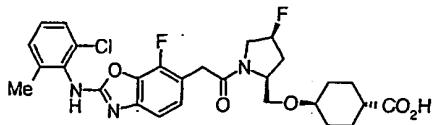
[2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (167 mg, 0.50 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル実施例21の[工程3]で合成した化合物 (130 mg, 0.50 mmol)、EDC HCl (144 mg, 0.75 mmol)、HOBt (101 mg, 0.75 mmol) および トリエチルアミン (0.35 ml, 2.50 mmol) を DMF (4 ml) 中、室温で20時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチル抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去。得られる残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/アセトン (5/1) 流分よりでトランス-4-[1-[[2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (238 mg, 83%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.53 (m, 4H), 1.95-2.31 (m, 7H), 2.43 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.33 and 3.54 (t and dd, J = 10.0 and 8.8, 6.4 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.65 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.68-4.04 (m, 3H), 4.30 and 4.36 (q and m, J = 6.8 Hz, total 1H, 5.2 and 5.30 (each dt, J = 54.2, 3.8 and 53.2, 2.7 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.00-7.22 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 576 (M⁺+1), 578 (M⁺+3).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フル

オロー (2 S) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4 S)-フルオロ-(2 S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (238 mg, 0.413 mmol) を THF/メタノール (8/4, 12 ml) に溶解し、1 N NaOH (4 ml) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を減圧で溶媒を留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (191 mg, 82%) を無色結晶性粉末として得た。

IR (ATR) ν 3743, 3674, 2939, 1704, 1635, 1583, 1504, 1452 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.10-1.42 (m, 5H), 1.81-2.22 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.18 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.42-4.02 (m, 6H), 4.11 and 4.35 (m and q, $J = 7.1$ Hz, total 1H, amide isomers), 5.31 and 5.39 (each d, $J = 55.2$ and 54.7 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 562 ($M^+ + 1$), 564 ($M^+ + 3$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 58.90; H, 5.47; N, 7.36; Cl, 6.21; F, 6.65.

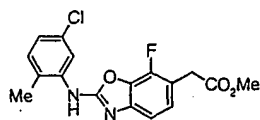
Found: C, 58.85; H, 5.44; N, 7.19; Cl, 6.18; F, 6.47.

実施例 43

トランス-4-[1-[[2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4 S)-フルオロ-(2

S) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステルの合成

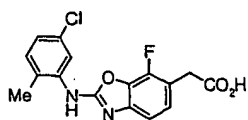


(4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸 メチル エステル (1.0 g, 5.02 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、5-クロロ-2-メチルフェニル イソチオシアン酸 (0.674 ml, 4.58 mmol) を加えた後、室温で5日間攪拌する。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (1.14 g, 4.36 mmol) を加え、70℃で6時間攪拌。反応液を室温に冷却し、セライトろ過、メタノール洗浄。ろ液を減圧で溶媒を留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/酢酸エチル(30/1, v/v) 流分より、[2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (1.67 g, 100%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 7.04 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 349 ($M^+ + 1$), 351 ($M^+ + 3$).

[工程 2] [2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸の合成



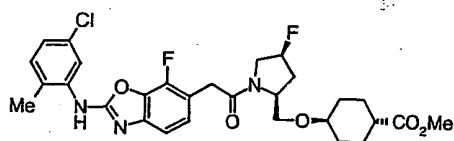
[2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベン

ゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (1.67 g, 4.79 mmol) を THF/メタノール (4:1, v/v, 100 ml) に溶解し、1 N NaOH (40 ml) を加え、室温で12時間攪拌する。反応液を 減圧で溶媒を留去して得られる残渣に1 N HClを加え酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (1.39 g, 87%) を無色結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.30 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 7.12 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 12.46 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 335 (M⁺+1), 337 (M⁺+3).

[工程 3] トランス-4-[1-[[2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



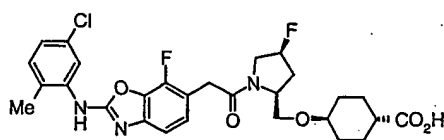
[2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (167 mg, 0.50 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例2の [工程3]で合成した化合物 (130 mg, 0.50 mmol)、EDC HCl (144 mg, 0.75 mmol)、HOBt (101 mg, 0.75 mmol) およびトリエチルアミン (0.35 ml, 2.50 mmol) を DMF (4 ml) 中、室温で19時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチル抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶

媒を留去する。得られた残渣を薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/アセトン (5/1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[[2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (261 mg, 91%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.56 (m, 5H), 1.95-2.29 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 3.21-3.60 (m, 2H), 3.65 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.70 (s, 1H), 3.17-4.05 (m, 3H), 4.31-4.43 (m, 1H), 5.27 and 5.31 (each dt, $J = 53.7, 4.4$ and $52.7, 3.8$ Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.02-7.14 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 576 ($M^+ + 1$), 578 ($M^+ + 3$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (202 mg, 0.359 mmol) を THF/メタノール (4:1, v/v, 12 ml) に溶解し、1 N NaOH (4 ml) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒を留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減

圧乾燥して 標題物 (202 mg, 79%) を無色結晶性粉末として得た。

IR (ATR) ν 3168, 2937, 1702, 1639, 1577, 1450 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.09-1.41 (m, 5H), 1.83-2.22 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.44-4.41 (m, 7H), 5.32 and 5.43 (each d, each $J = 54.4$ Hz, total 1H, amide isomers), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 10.04 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 562 ($M^+ + 1$), 564 ($M^+ + 3$);

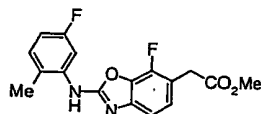
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 58.90; H, 5.47; N, 7.36; Cl, 6.21; F, 6.65.

Found: C, 59.13; H, 5.40; N, 7.15; Cl, 6.21; F, 6.48.

実施例 44

トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成



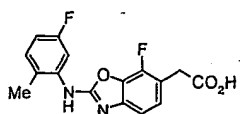
(4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸 メチル エステル (1.0 g, 5.02 mmol) を メタノール (30 ml) に溶解し、5-フルオロ-2-メチルフェニル イソチオシアン酸 (1.0 g, 5.98 mmol) を加え、室温で5日間攪拌する。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (1.14 g, 4.36 mmol) を加え、70℃で6時間攪拌。反

応液を室温に冷却後、反応混合液をセライトろ過、メタノール洗浄。濾液を減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/酢酸エチル (30/1, v/v) 流分より、[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (810 mg, 56%) を桃色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 6.75 (dt, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 6.87 (br, 1H), 7.11 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 11.0, 6.7$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 333 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸の合成

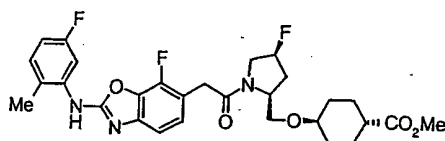


[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (810 mg, 2.44 mmol) を THF/メタノール (2:1, v/v, 90 ml) に溶解し、1 N NaOH (30 ml) を加え、室温で12時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (700 mg, 90%) を淡褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.29 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 6.89 (dt, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.20 and 7.22 (each s, total 1H, amide isomers), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 10.06 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 319 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



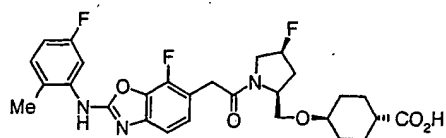
[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (159 mg, 0.50 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物 (130 mg, 0.50 mmol)、EDC HCl (144 mg, 0.75 mmol)、HOBt (101 mg, 0.75 mmol) およびトリエチルアミン (0.35 ml, 2.50 mmol) をDMF (4 ml) に溶解し、室温で19時間攪拌する。反応混合液を氷水に注ぎ酢酸エチル抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣を薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/アセトン(5/1)流分より、トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (243 mg, 87%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.62 (m, 4H), 1.97-2.29 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.22-3.61 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.71-4.09 (m, 3H), 4.31-4.44 (m, 1H), 5.18-5.41 (m, 1H), 6.75 (t, J

= 6.3 Hz, 1H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 10.7, 2.2$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 560 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (243 mg, 0.434 mmol) を THF/メタノール (8/4 ml) に溶解し、1 N NaOH (4 ml) を加え、室温で14時間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (184 mg, 78%) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3224, 2937, 1720, 1703, 1639, 1610, 1579, 1452 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12-1.43 (m, 4H), 1.82-2.22 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 3.20 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.40-4.08 (m, 6H), 4.13 and 4.36 (m and q, $J = 7.1$ Hz, total 1H, amide isomers), 5.32 and 5.40 (dt and d, $J = 5.4, 4.4$ and 53.5 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.89 (dt, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.05 and 7.08 (each t, $J = 7.1$ and 7.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.21 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 10.04 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 546 ($M^+ + 1$);

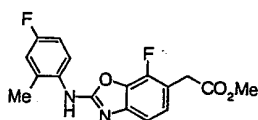
Anal. Calcd for $C_{23}H_{30}F_3N_3O_5 \cdot 0.4H_2O$: C, 60.84; H, 5.62; N, 7.60; F, 10.31.

Found: C, 60.91; H, 5.49; N, 7.41; F, 10.32.

実施例 45

トランス-4-[1-[[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成

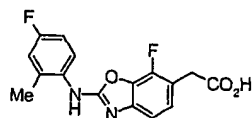


(4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸 メチル エステル (1.0 g, 5.02 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、4-フルオロ-2-メチルフェニル イソチオシアン酸 (0.74 ml, 5.23 mmol) を加え、室温で5日間攪拌。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (1.14 g, 4.36 mmol) を加え、反応混合液を70℃で6時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、セライト濾取、メタノール洗浄。濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/酢酸エチル (30/1) 流分より [2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (1.32 g, 91%) を無色固形物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 6.71 (br, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.09 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 333 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 の合成

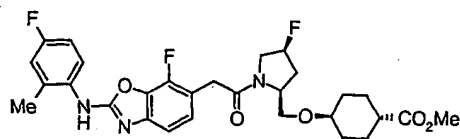


[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (1.32 g, 3.97 mmol) を THF/メタノール (2:1, 120 ml) に溶解し、1 N NaOH (40 ml) を加え、室温で12時間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒留去した後、1N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (1.38 g, 100%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.26 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.75 (m, 1H), 9.91 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 319 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

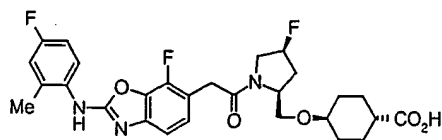


[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (159 mg, 0.50 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物 (130 mg, 0.50 mmol)、E DC HCl (144 mg, 0.75 mmol)、HOBt (101 mg, 0.75 mmol) およびトリエチルアミン (0.35 ml, 2.50 mmol) の混合物にDMF (4 ml) を加え、室温で19時間攪拌する。反応混合液を氷水に注ぎ酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/アセトン (5/1) 流分よりトランス-4-[1-[[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (245 mg, 88%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27-1.57 (m, 5H), 1.96-2.28 (m, 7H), 2.32 (s, 3H), 2.45 and 2.51 (each d, $J = 15.7$ and 14.9 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.24-3.41 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.65 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.72-4.06 (m, 3H), 4.31-4.43 (m, 1H), 5.27 and 5.31 (each dt, $J = 54.0$, 4.7 and 53.2, 4.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.92-7.08 (m, 3H), 7.13 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 560 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (245 mg, 0.438 mmol) を THF/メタノール (2:1, 12ml) に溶解し、1 N NaOH (4 ml) を加え、室温で14時間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒留去した後、1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (199 mg, 83%) a を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3165, 2941, 1699, 1635, 1581, 1496, 1454 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.27 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.82-2.22 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.40-4.03 (m, 6H), 4.13 and 4.35 (m and q, $J = 7.1$ Hz, total 1H, amide isomers), 5.32 and 5.40 (d and dt, $J = 54.9$, 4.6 and 53.7 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.99-7.16 (m, 4H), 7.76 (dd, $J = 8.8$, 5.6 Hz, 1H), 9.89 (br, 1H), 12.04 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 546 ($M^+ + 1$);

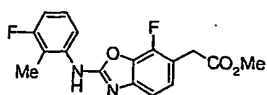
Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 60.84; H, 5.62; N, 7.60; F, 10.31.

Found: C, 61.15; H, 5.71; N, 7.15; F, 9.97.

実施例 46

トランス-4-[1-[[2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸

[工程 1] [2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル の合成

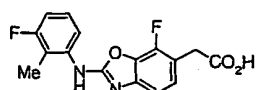


3-フルオロ-2-メチルアニリン (0.57 ml, 5.0 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、チオフォスゲン (990 mg, 5.0 mmol) を室温攪拌下に加える。反応混合液を室温で4時間攪拌後、(4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) 酢酸 メチル エステル (996 mg, 5.0 mmol) を加え、さらに反応混合液を室温で2日間攪拌。反応混合液に酸化第二水銀 (黄色) (1.08 g, 5.0 mmol) を加え、70℃で4.5時間攪拌。反応液を室温に冷却し、セライトろ過、メタノール洗浄する。濾液を減圧下に溶媒留去。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (4/1) 流分より [2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (1.21 g, 73%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 6.87 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 333 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 の合成

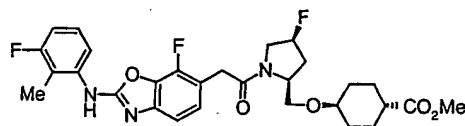


[2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (1.21 g, 3.64 mmol) を THF/メタノール (2 : 1, 60 ml) に溶解し、1 N NaOH (20 ml) を加え、室温で 17 時間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に 1 N HCl を加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥 [2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (1.10 g, 15%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.66 (s, 2H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.26 and 7.30 (each d, J = 7.8 and 8.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 10.10 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 319 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[[1-[[2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



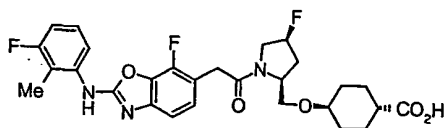
[2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (159 mg, 0.50 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物) (130 mg, 0.50 mmol)、EDC HCl (144 mg, 0.75 mmol)、HOBt (101 mg, 0.75 mmol) およびトリエチルアミン (0.35 ml, 2.50

mmol) の混合物に DMF (4 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応混合液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣を薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/アセトン (5/1) 流分より、トランス-4-[1-[[2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (264 mg, 94%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.91-1.58 (m, 4H), 1.96-2.21 (m, 5H), 2.25 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.27 and 2.48 (each m, total 1H, amide isomers), 3.22-3.33 (m, 1H), 3.35 and 3.56 (t and tt, J = 8.5 and 9.3, 6.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.65 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.69 (s, 1H), 3.70-4.02 (m, 5H), 4.33 and 4.39 (q and dt, J = 7.6 and 7.8, 4.4 Hz, total 1H, amide isomers), 5.27 and 5.31 (each dt, J = 54.0, 4.1 and 53.0, 3.9 Hz, total 1H, amide isomers), 6.86 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 and 7.08 (each t, J = 7.8 and 11.7 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.16-7.29 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 560 (M⁺+1).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (264 mg, 0.472 mmol) を THF/メタノール (2 : 1, 30 ml) に溶解し、1 N NaOH (10 ml) を加え、室温で17時間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥標題物 (199 mg, 83%) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3167, 2939, 1701, 1641, 1581, 1452 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.09-1.39 (m, 5H), 1.83-2.03 (m, 5H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 3.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.41-4.06 (m, 4H), 4.12 and 4.36 (m and q, $J = 6.8$ Hz, total 1H, amide isomers), 5.32 and 5.40 (dt and d, $J = 54.5, 5.4$ and 54.8 Hz respectively, total 1 H, amide isomers), 7.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.13 and 7.15 (each d, $J = 2.7$ and 2.9 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7/2 8 (dd, $J = 14.9, 8.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 546 ($M^+ + 1$);

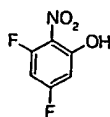
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.1\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$: C, 58.55; H, 5.77; N, 7.32; F, 9.92.

Found: C, 58.24; H, 5.38; N, 7.09; F, 9.63.

実施例 47

トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

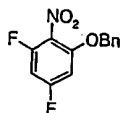
[工程 1] 4, 6-ジフルオロ-2-ヒドロキシニトロベンゼンの合成



2,4,6-トリフルオロニトロベンゼン (15.0 g, 84.7 mmol) の DMSO (75 ml) 溶液に、室温攪拌下に 10N NaOH (18 ml, 180 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応混合液を室温で 18 時間攪拌する。反応混合液を 1N HCl に注いで中和後、エーテルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル/クロロホルム (1/10) 流分より 4,6-ジフルオロ-2-ヒドロキシニトロベンゼン (12.5 g, 84%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.55-6.60 (m, 1 H), 6.68-6.71 (m, 1 H), 10.90 (s, 1 H).

[工程 2] 2-ベンジルオキシ-4,6-ジフルオロベンゼンの合成

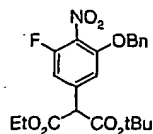


4,6-ジフルオロ-2-ヒドロキシニトロベンゼン (12.5 g, 71.1 mmol) の DMF (150 ml) 溶液に、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60% 油性, 3.70 g, 92.4 mmol) を加え、15分攪拌する。反応混合液に 0℃で臭化ベンジル (11.0 ml, 92.4 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応混合液を 80℃で 18 時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、氷-1N HCl に注いで中和後、エーテルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル/ヘキサン (1/5) 流分より 2-ベンジルオキシ-4,6-ジフル

オロベンゼン (13.7 g, 73%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.18 (s, 2 H), 6.55-6.63 (m, 2 H), 7.32-7.46 (m, 5 H).

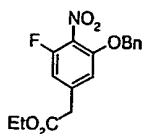
[工程 3] 5-ベンジルオキシ-3-フルオロ-4-ニトロフェニルマロン酸
tert-ブチル エチル エステルの合成



マロン酸 tert-ブチル エチル エステル (10.0 g, 51.0 mmol) の DMF (200 ml) 溶液に、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60% 油性, 2.04 g, 51.0 mmol) を加え、同温度で30分攪拌する。反応液に0℃で2-ベンジルオキシ-4,6-ジフルオロベンゼン (9.02 g, 34.0 mmol) の DMF (60 ml) 溶液を滴下する。反応混合液を80℃で18時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、氷-1N HClに注いで中和後、エーテルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル/ヘキサン (1/5) 流分より5-ベンジルオキシ-3-フルオロ-4-ニトロフェニルマロン酸 tert-ブチル エチル エステル (2.91 g, 17%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.30 (m, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 4.11-4.28 (m, 2 H), 4.47 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 6.91 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.32-7.39 (m, 5 H).

[工程 4] 5-ベンジルオキシ-3-フルオロ-4-ニトロフェニル酢酸 エチル エステルの合成



5-ベンジルオキシ-3-フルオロ-4-ニトロフェニルマロン酸 tert-ブチル エチル エステル (2.89 g, 6.67 mmol) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (30 ml) を加え、室温で3.5時間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水溶液を加えて中和後、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル/ヘキサン (1/5) 流分より5-ベンジルオキシ-3-フルオロ-4-ニトロフェニル酢酸 エチル エステル (1.57 g, 70%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 4.17 (q, $J = 7.2, 14.4$ Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.80 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.27-7.40 (m, 5 H).

[工程 5] 4-アミノ-3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル酢酸 エチル エステルの合成



3-フルオロ-4-ニトロ-5-ベンジルオキシフェニル酢酸 エチル エステル (1.54 g, 4.62 mmol) および 10% パラジウム-炭素 (122 mg) を EtOH (20 ml) 中、室温攪拌下に、20時間常圧接触水素化を行う。反応混合液をろ過して

触媒を濾別後、濾液を減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル/ヘキサン (1/2) 流分より 4-アミノ-3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル酢酸 エチル エステル (639 mg, 65%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.43 (s, 2 H), 4.15 (q, $J = 7.2, 14.4$ Hz, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 6.54 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H).

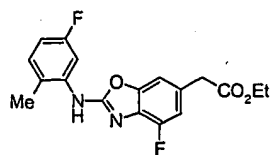
[工程 6] イソチオシアン酸 5-フルオロ-2-メチルフェニル エステルの合成



炭酸カルシウム (2.46 g, 24.6 mmol) およびチオフォスゲン (750 μl , 9.84 mmol) の塩化メチレン/水 (1/1, 40 ml) 混合物に、0°Cで攪拌下に5-フルオロ-2-メチルアニリン (1.23 g, 9.84 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を滴下する。滴下終了後、反応混合液をさらに0°Cで35分攪拌する。反応混合液を氷-1 N HCl に注ぎ、クロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒留去してイソチオシアン酸 5-フルオロ-2-メチルフェニル エステル (1.45 g, 88%) を褐色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 167 (M^+).

[工程 7] [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 エチル エステルの合成

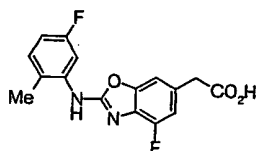


イソチオシアン酸 5-フルオロ-2-メチルフェニル エステル (184 mg, 1.10 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に、室温攪拌下に4-アミノ-3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル酢酸 エチル エステル (233 mg, 1.10 mmol) を加えた後、反応混合液を70℃で1時間攪拌する。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (262 mg, 1.21 mmol) を加え、さらに30分攪拌する。反応液を室温に冷却後、セライトろ過、メタノール洗浄。濾液を減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (10/1) 流分より[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 エチル エステル (216 mg, 57%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.67 (s, 2 H), 4.18 (q, $J = 6.8, 14.4$ Hz, 2 H), 6.74-6.79 (m, 1 H), 6.92-6.97 (m, 2 H), 7.14-7.17 (m, 2 H), 8.05-8.09 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 347 ($M^+ + 1$).

[工程 8] [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合成

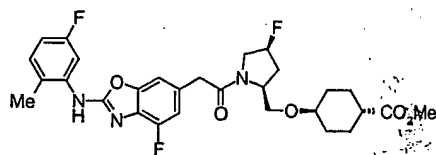


[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 エチル エステル (215 mg, 0.62 mmol) を THF/メタノール (1/1, 20 ml) に溶解し、0.25N NaOH (12.4 ml, 3.10 mmol) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を1N HCl に注いで酸性とした後、クロロホルム/メタ

ノール (10/1) にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (165 mg, 83%) を淡褐色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.28 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H), 6.87-6.91 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 3 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 9.98 (brs, 1 H); MS (ESI) m/z 319 (M⁺+1).

[工程 9] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



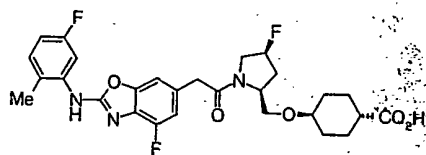
[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (165 mg, 0.52 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の[工程3]で合成した化合物) (134 mg, 0.52 mmol) およびEDC-HCl (119 mg, 0.62 mmol) のDMF (10 ml) 溶液に、室温攪拌下に HOBt (14.0 mg, 0.10 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/5) 流分より トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]

シ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (251 mg, 87%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of amide-isomers, δ : 1.24-1.32 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.96-2.52 (series of m, 7 H), 2.31 (s, 3 H), 3.22-4.41 (series of m, 8 H), 3.65 and 3.67 (s, total 3H), 4.28-4.42 (m, 1 H), 5.17-5.36 (m, 1 H), 6.73-6.77 (m, 1 H), 6.89-6.92 (m, 1 H), 7.12-7.16 (m, 3 H), 8.01-8.05 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 561 ($\text{M}^+ + 2$).

[工程 10] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-4-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (239 mg, 0.43 mmol) を THF/メタノール (1/1, 20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (8.50 ml, 2.14 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液に1 N HCl を加えて酸性にした後、クロロホルム/メタノール (10/1) にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (15/1) 流分より標題物 (233 mg, 100 %) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of amide-isomers, δ : 1.22-1.33 (m, 2 H), 1.42-

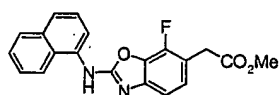
1.52 (m, 2 H), 2.02-2.62 (series of m, 7 H), 2.31 (s, 3 H), 3.23-4.42 (series of m, 8 H), 4.28-4.42 (m, 1 H), 5.17-5.36 (m, 1 H), 6.74-6.78 (m, 1 H), 6.89-6.92 (m, 1 H), 7.11-7.15 (m, 3 H), 7.75 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 547 ($M^+ + 2$).

実施例 48

トランス-4-[1-[[2-(1-ナフチルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [2-(1-ナフチルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成



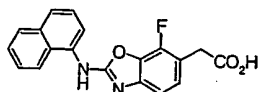
(4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸 メチル エステル (996 mg, 5.00 mmol) をメタノール (50 ml) に溶解し、1-ナフチル イソチオシアネート (926 mg, 5.00 mmol) を加え、室温で2日間攪拌する。反応混合液に酸化第二水銀 (黄色) (1.08 g, 5.00 mmol) を加え、70℃で3.5時間攪拌。反応液を室温に冷却し、セライトろ過、メタノール洗浄。濾液を減圧下に溶媒留去して得られる粗結晶をクロロホルム/*n*-ヘキサンから再結晶して [2-(1-ナフチルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (1.41 g, 81%) を淡灰色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.717 and 3.723 (each s, total 3H, amide isomers), 3.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.05 and 7.07 (each d, $J = 6.6$ and 6.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.73 (d, $J = 8.3$

Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 351 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [2-(1-ナフチルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸の合成

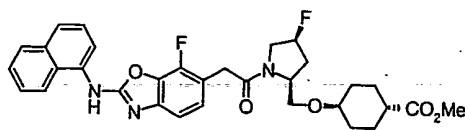


[2-(1-ナフチルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸
メチル エステル (1.41 g, 4.02 mmol) を THF/メタノール (2 l, 30 ml)
に溶解し、1 N NaOH (10 ml) を加え、室温で12時間攪拌する。反応混合液を減
圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減
圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-(1-ナフチルアミノ)-7-フルオロ
-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (1.44 g, 100%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.70 (s, 2H), 7.15 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1
H), 7.55-7.61 (m, 3H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97 and 7.98 (d and m,
 $J = 5.9$ Hz, total 1H, amide isomers), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.25-8.
30 (m, 1H), 10.64 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 337 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[2-(1-ナフチルアミノ)-7-フル
オロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピ
ロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

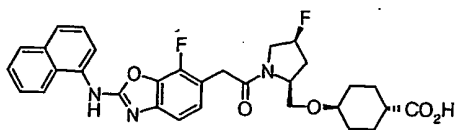


[2-(1-ナフチルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸メチル エステル (168 mg, 0.50 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の [工程3]で合成した化合物) (130 mg, 0.50 mmol)、EDC HCl (144 mg, 0.75 mmol)、HOBt (101 mg, 0.75 mmol) およびトリエチルアミン (0.35 ml, 2.50 mmol) の混合物に DMF (5 ml) を加え、室温で3日間攪拌する。反応混合液を氷水に注ぎ、酢酸エチル抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧で溶媒を留去する。得られた残渣を薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/アセトン(10/1)流分よりトランス-4-[1-[[2-(1-ナフチルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (280 mg, 97%) を淡褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15-1.57 (m, 5H), 1.95-2.53 (m, 8H), 3.19-3.58 (m, 2H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.71-4.06 (m, 3H), 4.29-.45 (m, 1H), 5.17-5.39 (m, 1H), 6.95-7.11 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz; 1H), 7.89 (m, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.56 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 578 (M⁺+1).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(1-ナフチルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(1-ナフチルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (280 mg, 0.485 mmol) を THF/メタノール (2 : 1, v/v, 15 ml) に溶解し、1 N NaOH (5 ml) を加えて、室温で3日間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥標品物 (204 mg, 74.6%) を淡桃色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3278, 2935, 2864, 1701, 1637, 1572, 1452 cm^{-1} ;

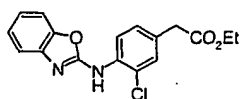
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.09-1.41 (m, 4H), 1.82-2.36 (m, 7H), 3.19 (m, 2H), 3.36-4.39 (m, 6H), 5.25-5.50 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.15 and 7.16 (each d, $J = 2.9$ and 3.2 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 and 7.98 (each d, $J = 3.2$ and 2.2 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.28 and 8.29 (each d, $J = 5.1$ and 4.2 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 10.64 (br, 1H), 12.04 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 564 ($M^+ + 1$).

実施例 49

トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸エチルエステルの合成

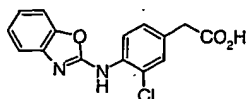


2-クロロベンゾキサゾール (743 μ l, 6.51 mmol) および 4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 エチル エステル (1.30 g, 6.51 mmol) をキシレン (10 ml) 中、2時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却後、クロロホルム (50ml) で希釈。これを水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (9:1, v/v) 流分より[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 エチル エステル(1.70 g, 79%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.28 (m, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 4.14-4.19 (m, 2 H), 7.15-7.19 (m, 1 H), 7.24-7.30 (m, 3 H), 7.36-7.38 (m, 2 H), 7.52-7.54 (m, 1 H), 8.51-8.53 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 331 ($M^+ + 1$)

[工程 2] [4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸の合成

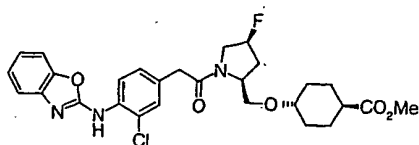


[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 エチル エステル (1.70 g, 5.14 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、攪拌下に0.5 N NaOH (30 ml, 15.0 mmol)を加え、室温で20時間攪拌する。反応液を濃縮後、氷-1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧下に濾取、水洗後、減圧下に乾燥して[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 (1.24 g, 80%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.62 (s, 2 H), 7.10-7.19 (m, 1 H), 7.21-7.28 (m, 1

H), 7.30-7.31 (m, 1 H), 7.38-7.40 (m, 1 H), 7.45-7.49 (m, 3 H), 7.94-7.96 (m, 1 H).

[工程 3] トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



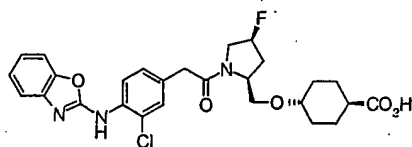
[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 (247 mg, 0.82 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル、実施例21の[工程3]で合成した化合物) (225 mg, 0.87 mmol)、EDC-HCl (235 mg, 1.23 mmol)、HOBt (166 mg, 1.23 mmol)およびトリエチルアミン (171 μ l, 1.23 mmol)をDMF (5 ml)中、室温で5時間攪拌する。反応液に水 (20 ml)を加え酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (60:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (454 mg, 100 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.53 (m, 4 H), 1.97-2.51 (m, 7 H), 3.23-3.36 and 3.49-3.59 (each m, total 2 H), 3.63-4.01 (m, 8 H), 4.19-4.24 and 4.35-4.41 (each m, total 1 H), 5.17-5.20 and 5.30-5.33 (each m, total 1 H), 7.15-7.19 (m, 1 H), 7.24-7.27 (m, 2 H), 7.36-7.38 (m, 2 H), 7.52-7.54

(m, 1 H), 8.47-8.53 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 544 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (454 mg, 0.83 mmol) に THF (5 ml) および 0.5 N NaOH (5.0 ml, 2.50 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注いで酸性にした後、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (50:1, v/v) 流分より標題物 (359 mg, 81%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.34 (m, 2 H), 1.43-1.55 (m, 2 H), 2.02-2.51 (m, 7 H), 3.24-3.37 and 3.47-3.52 (each m, total 2 H), 3.58-4.01 (m, 5 H), 4.19-4.25 and 4.35-4.41 (each m, total 1 H), 5.16-5.19 and 5.30-5.32 (each m, total 1 H), 7.12-7.16 (m, 1 H), 7.22-7.25 (m, 2 H), 7.33-7.36 (m, 2 H), 7.47-7.49 (m, 1 H), 8.27-8.32 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 530 ($M^+ + 1$);

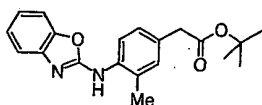
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_5 \cdot 5/4\text{H}_2\text{O}$: C, 58.69; H, 5.75; N, 7.61.

Found: C, 58.74; H, 5.17; N, 7.38.

実施例 50

トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

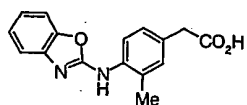
[工程 1] [4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニル]酢酸 tert-ブチル エステルの合成



2-クロロベンゾキサゾール (845 μ l, 7.40 mmol) および4-アミノ-3-メチルフェニル酢酸 tert-ブチル エステル (1.26 g, 5.69 mmol) をキシレン(20 ml) 中、攪拌下に2時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却し、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をクロロホルム/メタノール (9:1, v/v, 100ml) に溶解し、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (4:1, v/v) 流分より [4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニル]酢酸 tert-ブチル エステル(1.17 g, 61%) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (s, 9 H), 2.30 (s, 3 H), 3.49 (s, 2 H), 7.05-7.24 (m, 4 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.38-7.40 (m, 1 H), 7.86-7.88 (m, 2 H).

[工程 2] [4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニル]酢酸の合成



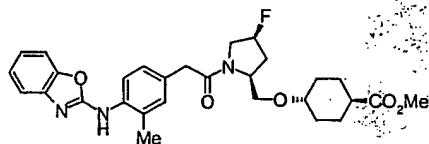
[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニル]酢酸 tert-ブチル エステル (1.17 g, 3.46 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ

酢酸 (10 ml) を加え、室温で20時間攪拌する。反応混合液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/メタノール (60:1 ~ 50:1, v/v) 流分より [4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニル]酢酸 (924 mg, 95%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (s, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 7.22-7.29 (m, 4 H), 7.36-7.42 (m, 3 H), 7.48-7.52 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 283 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



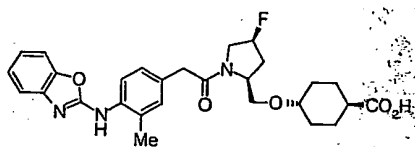
[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニル]酢酸 (220 mg, 0.78 mmol)、トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物) (210 mg, 0.80 mmol)、EDC·HCl (224 mg, 1.17 mmol)、HOBt (158 mg, 1.17 mmol)およびトリエチルアミン (163 μl , 1.17 mmol) の混合物にDMF (5 ml) を加え、室温で15時間攪拌する。反応混合液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (60:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)

ル)アミノ-3-メチルフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (380 mg, 93%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.46 (m, 4 H), 1.99-2.46 (m, 10 H), 3.25-3.89 (m, 10 H), 4.23-4.25 and 4.38 (each m, total 1 H), 5.19 and 5.32 (each m, total 1 H), 7.08-7.21 (m, 4 H), 7.28-7.29 (m, 1 H), 7.41-7.43 (m, 1 H), 7.67 (broad s, 1 H), 7.87-7.93 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 524 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-3-メチルフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (380 mg, 0.73 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (5.0 ml, 2.50 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応混合液を氷1 N HClに注いで酸性にした後、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/メタノール (60:1 ~ 50:1, v/v) 流分より標題物 (155 mg, 42%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.35 (m, 2 H), 1.43-1.54 (m, 2 H), 1.99-2.15 (m, 4 H), 2.24-2.52 (m, total 6 H), 3.25-4.02 (m, 7 H), 4.21-4.27 and 4.

3.7-4.43 (each m, total 1 H), 5.17-5.21 and 5.30-5.34 (each m, total 1 H), 7.07-7.23 (m, 4 H), 7.30-7.40 (m, 2 H), 7.69-7.74 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 510 ($M^+ + 1$);

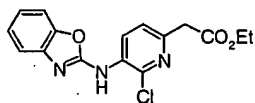
Anal. Calcd for $C_{28}H_{32}FN_3O_5 \cdot 1/2H_2O$: C, 64.85; H, 6.41; N, 8.10.

Found: C, 64.75; H, 6.56; N, 7.65.

実施例 51

トランス-4-[1-[3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジル]酢酸 エチル エステルの合成

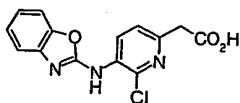


2-クロロベンゾキサゾール (326 μ l, 2.86 mmol) および (3-アミノ-2-クロロ-6-ピリジル) 酢酸 エチル エステル (557 mg, 2.59 mmol) をキシレン (10 ml) 中、攪拌下に、4時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (3:1, v/v) 流分より [3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジル]酢酸 エチル エステル (460 mg, 53%) を無色ガム状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.25-1.28 (m, 3 H), 3.79 (s, 2 H), 4.16-4.21 (m, 2 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 7.22-7.26 (m, 1 H), 7.31-7.36 (m, 3 H), 7.49-7.51 (m, 1 H), 8.86-8.89 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 332 ($M^+ + 1$).

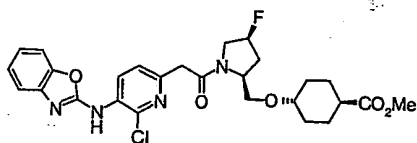
[工程 2] [3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジル]酢酸の合成



[3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジル]酢酸 エチル エステル (460 mg, 1.39 mmol) を THF (8 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (8.0 ml, 4.00 mmol) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して[3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジル]酢酸 (332 mg, 79%) を白色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.30 (s, 2 H), 6.68-6.72 (m, 1 H), 6.76-6.80 (m, 1 H), 6.96-7.06 (m, 3 H), 8.00-8.02 (m, 1 H).

[工程 3] トランス-4-[1-[3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



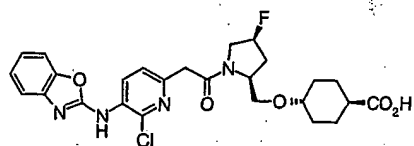
[3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジル]酢酸 (153 mg, 0.50 mmol)、トランス-4-[1-[3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物) (131 mg, 0.51 mmol)、EDC·HCl (145 mg, 0.76 mmol)、HOBt (102 mg, 0.75 mmol) およびトリエチルアミン (105 μl, 0.75 mmol) の混合物に DMF (5 ml) を加え、室温で2日間攪拌する。反応混合液に水を加え酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られ

た残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (270 mg, 98%) を無色飴状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.29 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.96-2.52 (m, 7 H), 3.22-3.36 and 3.50-3.54 (each m, total 2 H), 3.64-4.14 (m, 8 H), 4.38 and 4.45-4.47 (each m, total 1 H), 5.20-5.23 and 5.34 (each m, total 1 H), 7.15-7.27 (m, 2 H), 7.35-7.39 (m, 2 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.72 (broad s, 1 H), 8.83-8.89 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 545 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[3-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-2-クロロ-6-ピリジルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (270 mg, 0.50 mmol) をTHF (3.0 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (3.0 ml, 1.50 mmol)を加えて、1時間攪拌する。反応混合液を氷-1 N HClに注ぎ、酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗、n-ヘキサン洗浄後、減圧乾燥して標題物 (192 mg, 73%)を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.21-1.36 (m, 4 H), 1.83-2.23 (m, 7 H), 3.18-4.07

(m, 7 H), 4.12 and 4.38 (each m, total 1 H), 5.25-5.31 and 5.39-5.45 (each m, total 1 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 7.36-7.40 (m, 2 H), 7.47-7.49 (m, 1 H), 8.42 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 531 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $C_{26}H_{28}ClFN_4O_5 \cdot 1/2H_2O$: C, 57.83; H, 5.41; N, 10.38.

Found: C, 58.03; H, 5.70; N, 9.62.

実施例 52

トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

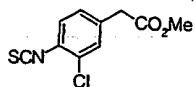
[工程 1] 2-アミノ-3-メチルフェノールの合成



3-メチル-2-ニトロフェノール (1.50 g, 9.80 mmol) をメタノール (20 ml) 中、10% パラジウム-炭素 (0.30 g, 20 wt%) を加え、4日間接触水素化を行う。反応混合液をセライトを用いて不要物を濾別。濾液を減圧で溶媒を留去して2-アミノ-3-メチルフェノール (1.19 g, 99%) を褐色油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.19 (s, 3 H), 6.60-6.62 (m, 2 H), 6.68-6.71 (m, 1 H).

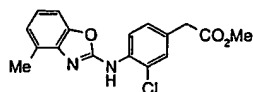
[工程 2] 3-クロロ-4-イソチオシアナートフェニル酢酸 メチル エステルの合成



炭酸カルシウム (626 mg, 6.25 mmol) およびチオフォスゲン (191 μ l, 2.51 mmol) を塩化メチレン-水 (10 ml, 1:1, v/v) に懸濁し、0℃で攪拌下に4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (500 mg, 2.50 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を加える。反応混合液をさらに0℃から室温に1.5時間かけて昇温し、1 N HCl を加えて酸性にする。反応混合液を塩化メチレンで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して3-クロロ-4-イソチオシアナートフェニル酢酸 メチル エステル (652 mg, 100%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 241 (M^+).

[工程 3] [3-クロロ-4-[2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 メチル エステルの合成



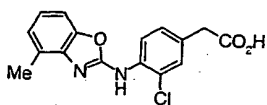
3-クロロ-4-イソチオシアナートフェニル酢酸 メチル エステル (652 mg, 2.50 mmol) および2-アミノ-3-メチルフェノール (307 mg, 2.50 mmol) の混合物にトルエン (15 ml) を加え、2時間加熱還流する。さらに、反応混合液に酸化第二水銀 (黄色) (541 mg, 2.50 mmol) を加え、さらに5時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、セライトろ過、メタノール洗浄。濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より[3-クロロ-4-[2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (359 mg, 43%) を黒色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.55 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 7.02-7.06

(m, 2 H), 7.11-7.19 (m, 1 H), 7.25-7.28 (m, 1 H), 7.33-7.34 (m, 1 H), 7.50 (broad s, 1 H), 8.54-8.56 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 331 ($M^+ + 1$).

[工程 4] [3-クロロ-4-[2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸の合成

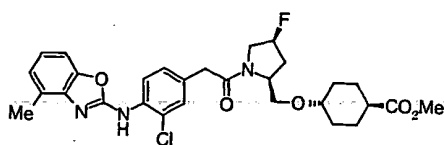


[3-クロロ-4-[2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 メチルエステル (359 mg, 1.08 mmol) をTHF (6 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (6.5 ml, 3.25 mmol) を加え、室温で4時間攪拌する。反応混合液を氷-1 N HClに注いで酸性とした後、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して[4-[3-クロロ-2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]酢酸 (281 mg, 82%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (s, 3 H), 3.57 (s, 2 H), 6.72-6.74 (m, 1 H), 7.04-7.06 (m, 2 H), 7.18-7.20 (m, 2 H), 8.46-8.48 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 317 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

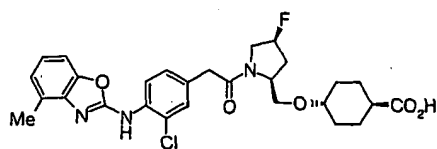


[4-[2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 メチル
 エステル (281 mg, 0.89 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジ
 ニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の [工
 程3]で合成した化合物) (230 mg, 0.89 mmol)、EDC·HCl (255 mg, 1.33 mmol)、
 HOBt (180 mg, 1.33 mmol)およびトリエチルアミン (185 μ l, 1.33 mmol)
 の混合物に DMF (8 ml) を加え、室温で15時間攪拌する。反応混合液に水を加
 え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで
 乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマト
 グラフィーにて精製し、トルエン/アセトン (6:1, v/v) 流分よりトランス-4-
 [1-[3-クロロ-4-[2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]-(4
 S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル
 エステル (368 mg, 74%) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.53 (m, 4 H), 1.97-2.32 (m, 7 H), 2.56 (s, 3
 H), 3.23-3.36 and 3.49-3.52 (each m, total 2 H), 3.57-4.11 (m, 8 H), 4.1
 9-4.23 and 4.37 (each m, total 1 H), 5.17-5.19 and 5.31-5.32 (each m, to
 tal 1 H), 7.05-7.06 (m, 2 H), 7.16-7.24 (m, 2 H), 7.34-7.36 (m, 1 H), 7.
 50 (broad s, 1 H), 8.52-8.57 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 558 ($M^+ + 1$).

[工程 6] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミ
 ノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサ
 ンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(4-メチルベンゾキサゾリル)]アミノフェニル
アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン
酸 メチル エステル (368 mg, 0.66 mmol) を THF (4 ml) に溶解し、0.5 N
NaOH (4.0 ml, 2.00 mmol)を加え、室温で15時間攪拌する。反応混合液を氷-1 N
HClに注いで酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥標題物 (139
mg, 39%) を褐色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15-1.36 (m, 4 H), 1.87-2.20 (m, 7 H), 2.39 (s, 3
H), 3.15-3.87 (m, 7 H), 4.13 and 4.32-4.34 (each m, total 1 H), 5.24-5.
31 and 5.37-5.44 (each m, total 1 H), 6.97-7.02 (m, 2 H), 7.21-7.26 (m,
2 H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.89-7.93 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 544 (M⁺+1);

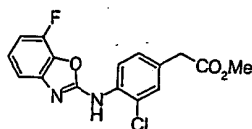
Anal. Calcd for C₂₈H₃₁ClFN₃O₅·1/4H₂O: C, 61.31; H, 5.79; N, 7.66.

Found: C, 61.14; H, 6.06; N, 6.97.

実施例 53

トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル
アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン
酸:

[工程 1] [3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]
酢酸 メチル エステルの合成



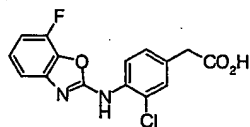
3-クロロ-4-イソチオシアナートフェニル酢酸 メチル エステル (672 mg,

2.78 mmol) および2-アミノ-6-フルオロフェノール (353 mg, 2.78 mmol) の混合物にトルエン (15 ml) を加え、1.5時間加熱還流する。反応混合液に酸化第二水銀(黄色) (1.03 g, 4.75 mmol) を加え、さらに10時間加熱還流する。反応液を室温に冷却後、反応混合液をセライトろ過、メタノール洗浄。濾液を減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より[3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (109 mg, 12%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 6.91-6.96 (m, 1 H), 7.15-7.21 (m, 1 H), 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.59 (broad s, 1 H), 8.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 335 ($M^+ + 1$).

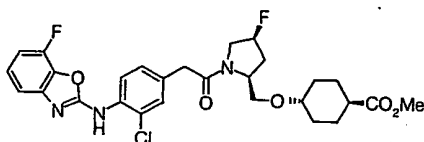
[工程 2] [3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸の合成



[3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (109 mg, 0.33 mmol) をTHF (4 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (4.0 ml, 1.00 mmol) を加え、室温で1時間攪拌する。反応混合液を-1 N HClに注いで酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 (95 mg, 91%) を褐色固形物として得た。

MS (ESI) m/z 321 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

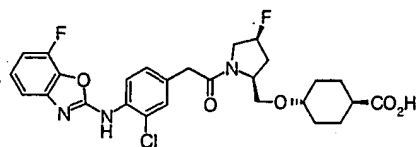


[3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 (95 mg, 0.30 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の[工程3]で合成した化合物) (77 mg, 0.30 mmol)、EDC·HCl (85 mg, 0.44 mmol)、HOBt (60 mg, 0.44 mmol) およびトリエチルアミン (62 μ l, 0.44 mmol) の混合物に DMF (4 ml) を加え、室温で7時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、トルエン/アセトン (6:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (166 mg, 100 %) を淡黄色飴状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.97-2.08 (m, 4 H), 2.19-2.52 (m, 3 H), 3.23-3.29 and 3.32-3.54 (each m, total 2 H), 3.58-4.01 (m, 8 H), 4.19-4.25 and 4.35-4.41 (each m, total 1 H), 5.17-5.20 and 5.30-5.34 (each m, total 1 H), 6.91-6.96 (m, 1 H), 7.15-7.31 (m, 3 H), 7.36-7.38 (m, 1 H), 7.62 (broad s, 1 H), 8.44-8.49 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 562 ($\text{M}^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(7-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (166 mg, 0.30 mmol) をTHF (3.6 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (3.6 ml, 0.90 mmol)を加えて、室温で12時間攪拌する。反応混合液を-1 N HClに注いで酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (101 mg, 62%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15-1.39 (m, 4 H), 1.84-2.28 (m, 7 H), 3.14-3.88 (m, 7 H), 4.12 and 4.30-4.34 (each m, total 1 H), 5.23-5.30 and 5.37-5.44 (each m, total 1 H), 7.00-7.05 (m, 1 H), 7.18-7.25 (m, 3 H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.87-7.90 (m, 1 H).

MS (FAB) m/z 548 ($\text{M}^+ + 1$);

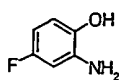
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 58.70; H, 5.20; N, 7.61.

Found: C, 58.90; H, 5.59; N, 6.77.

実施例 54

トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 2-アミノ-4-フルオロフェノールの合成

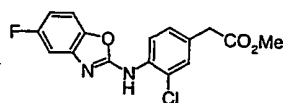


4-フルオロ-2-ニトロフェノール (1.00 g, 6.37 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (0.20 g, 20 wt%) を加え、2日間攪拌下に接触水素化を行う。反応混合液をセライトろ過して触媒を除き、濾液を減圧で溶媒を留去して2-アミノ-4-フルオロフェノール (850 mg, 100%) を赤褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (broad s, 2 H), 6.30-6.35 (m, 1 H), 6.44-6.48 (m, 1 H), 6.62-6.65 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 169 ($\text{M}^+ + 1 + \text{MeCN}$).

[工程 2] [3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 メチル エステルの合成



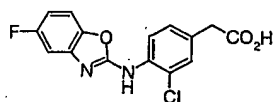
3-クロロ-4-イソチオシアナートフェニル酢酸 メチル エステル (950 mg, 3.93 mmol) および2-アミノ-4-フルオロフェノール (500 mg, 3.93 mmol) の混合物にトルエン (15 ml) を加え、2時間加熱還流する。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (1.03 g, 4.75 mmol) を加え、反応混合液をさらに2.5時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、セライトろ過、メタノール洗浄。濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より[3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (107 mg, 8%) を

褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 6.85-6.90 (m, 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.25-7.30 (m, 2 H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.52 (broad s, 1 H), 8.45-8.47 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 335 ($M^+ + 1$).

[工程 3] [3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸の合成

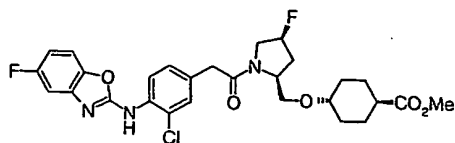


[3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (148 mg, 0.44 mmol) を THF (3 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (3.0 ml, 1.50 mmol) を加え、室温で7時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注いで酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 (129 mg, 91%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.62 (s, 2 H), 6.89-6.94 (m, 1 H), 7.21-7.30 (m, 2 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 7.85-7.87 (m, 1 H), 10.16 (broad s, 1 H), 12.44 (broad s, 1 H).

MS (ESI) m/z 321 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

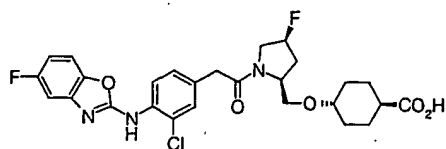


[3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (129 mg, 0.40 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物 (104 mg, 0.40 mmol)、EDC-HCl (116 mg, 0.61 mmol)、HOBt (82 mg, 0.61 mmol)およびトリエチルアミン (84 μ l, 0.60 mmol)の混合物をDMF (5 ml)中、室温で20時間攪拌する。反応混合液を水に注ぎ、析出結晶を減圧濾取。得られた粗結晶を酢酸エチルに溶解し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しトルエン/アセトン (6:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (222 mg, 98%)を淡黄色飴状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14-1.32 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.96-2.51 (m, 7 H), 3.21-3.37 and 3.49-3.54 (each m, total 2 H), 3.58-4.01 (m, 8 H), 4.19-4.25 and 4.35-4.40 (each m, total 1 H), 5.17-5.20 and 5.30-5.33 (each m, total 1 H), 6.83-6.89 (m, 1 H), 7.13-7.28 (m, 3 H), 7.36-7.37 (m, 1 H), 7.52 (broad s, 1 H), 8.40-8.46 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 562 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[2-(5-フルオロベンゾキサゾリル)]アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (222 mg, 0.40 mmol) を THF (4.5 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (4.5 ml, 1.13 mmol) を加え、室温で13時間攪拌する。反応液を-1 N HCl に注ぎ酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して 標題物 (149 mg, 69%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.16-1.38 (m, 4 H), 1.88-1.95 (m, 4 H), 2.15-2.21 (m, 3 H), 3.16-3.88 (m, 7 H), 4.13 and 4.33-4.35 (each m, total 1 H), 5.25-5.33 and 5.39-5.46 (each m, total 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.39-7.40 (m, 1 H), 7.46-7.49 (m, 1 H), 7.83-7.86 (m, 1 H).

MS (FAB) m/z 548 ($M^+ + 1$).

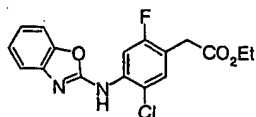
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 58.22; H, 5.25; N, 7.54.

Found: C, 58.57; H, 5.49; N, 6.97.

実施例 55

トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 エチル エステルの合成

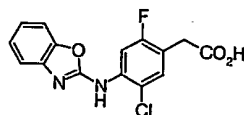


2-クロロベンゾキサゾール (278 μ l, 2.43 mmol) および [4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル] 酢酸 エチル エステル (512 mg, 2.21 mmol) をキシレン (4 ml) 中、2時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧で溶媒を留去する。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より [4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 エチル エステル (570 mg, 74%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 7.16-7.38 (m, 3 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 8.47-8.50 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 349 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸の合成



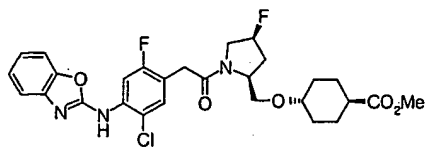
[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 エチル エステル (570 mg, 1.63 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、1 N NaOH (5.0 ml, 5.00 mmol) を加え、室温で20時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 (497 mg, 95%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.64 (s, 2 H), 7.14-7.17 (m, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1

H), 7.45-7.55 (m, 3 H), 8.07-8.10 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 321 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



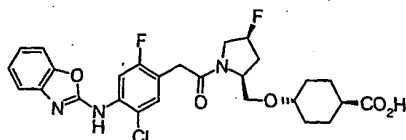
[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 (140 mg, 0.44 mmol)、トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物 (104 mg, 0.40 mmol)、EDC·HCl (115 mg, 0.60 mmol)、HOBt (81 mg, 0.60 mmol)およびトリエチルアミン (84 μ l, 0.60 mmol)の混合物にDMF (5 ml)を加え、室温で18時間攪拌する。反応混合液に水を加える。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥してトランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (223 mg, 99%)を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.46 (m, 4 H), 1.97-2.32 (m, 7 H), 3.24-3.58 (m, 2 H), 3.65-3.98 (m, 8 H), 4.30-4.37 (m, 1 H), 5.20-5.24 and 5.33-5.37 (each m, total 1 H), 7.17-7.21 (m, 1 H), 7.25-7.29 (m, 1 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.54-7.56 (m, 1 H), 8.44-8.50 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 562 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フル

オロフェニルアセチル]- (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニルアセチル]- (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (223 mg, 0.40 mmol) を THF (3.0 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (2.5 ml, 1.25 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌する。反応混合液を氷-1 N HClに注いで酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (173 mg, 80%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.17-1.37 (m, 4 H), 1.73-2.20 (m, 7 H), 3.16-3.97 (m, 7 H), 4.12 and 4.33 (each m, total 1 H), 5.25-5.33 and 5.38-5.47 (each m, total 1 H), 7.12-7.24 (m, 2 H), 7.40-7.51 (m, 3 H), 8.03 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 548 ($M^+ + 1$);

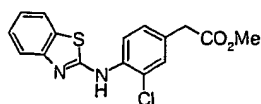
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 58.22; H, 5.25; N, 7.54.

Found: C, 58.55; H, 5.41; N, 7.08.

実施例 56

トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]- (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 メチル エステルの合成

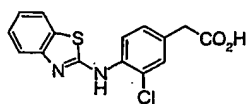


2-クロロベンゾキサゾール (489 mg, 2.88 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (567 mg, 2.84 mmol) および ピリジニウム・p-トルエンスルフォネート (PPTS) (214 mg, 0.85 mmol) の混合物をキシレン (10 ml) 中、3時間加熱還流する。反応混合液を室温に冷却し、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より [4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 メチル エステル (296 mg, 32%) を白色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.58 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 7.16-7.24 (m, 2 H), 7.33-7.38 (m, 2 H), 7.63-7.69 (m, 2 H), 8.33-8.35 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 333 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸の合成



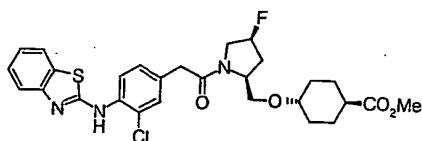
[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 メチル エステル (296 mg, 0.89 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (5.0 ml, 2.50 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を氷-1 N HClに注いで酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 (263 mg, 93%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.59 (s, 2 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.25-7.31 (m, 2 H), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J =$

8.1 Hz, 1 H), 8.11-8.13 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 319 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

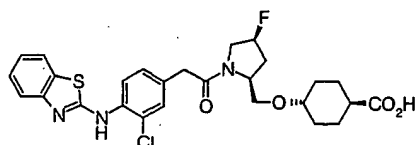


[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 (263 mg, 0.83 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の [工程3]で合成した化合物) (214 mg, 0.83 mmol)、EDC-HCl (237 mg, 1.24 mmol)、HOBt (167 mg, 1.24 mmol)およびトリエチルアミン (173 μ l, 1.24 mmol)の混合物をDMF (7 ml)中、室温で3日間攪拌する。反応混合液を水に注ぐ。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥。得られた粗結晶をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (60:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (460 mg, 10%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.97-2.51 (m, 7 H), 3.21-4.01 (m, 10 H), 4.20-4.25 and 4.35-4.40 (each m, total 1 H), 5.16-5.20 and 5.30-5.33 (each m, total 1 H), 7.17-7.23 (m, 2 H), 7.34-7.38 (m, 2 H), 7.64-7.69 (m, 2 H), 8.29-8.36 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 560 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (460 mg, 0.82 mmol) をTHF (5 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (5.0 ml, 2.50 mmol)を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を氷-1 N HClに注いで酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (314 mg, 70%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10-1.39 (m, 4 H), 1.84-1.94 (m, 4 H), 2.06-2.20 (m, 3 H), 3.15-3.87 (m, 7 H), 4.12 and 4.30-4.36 (each m, total 1 H), 5.24-5.32 and 5.38-5.45 (each m, total 1 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.36-7.38 (m, 1 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.77-7.79 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 546 (M⁺+1);

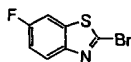
Anal. Calcd for C₂₇H₂₉ClFN₃O₄S·3/2H₂O: C, 56.59; H, 5.63; N, 7.33.

Found: C, 56.73; H, 5.58; N, 6.88.

実施例 57

トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 2-ブロモ-6-フルオロベンゾチアゾールの合成

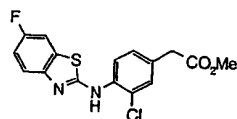


臭化 (I) 銅 (619 mg, 4.32 mmol) をアセトニトリル (10 ml) に懸濁し、亜硝酸 tert-ブチル エステル (640 μ l, 5.38 mmol) を加え、60℃で5分間攪拌する。反応液に、2-アミノ-6-フルオロベンゾチアゾール (605 mg, 3.60 mmol) を加え、反応混合液をさらに60℃で10分攪拌。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈。酢酸エチル溶液を1 N HClおよび飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (5:1, v/v) 流分より 2-ブロモ-6-フルオロベンゾチアゾール (330 mg, 40%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.49-7.52 (m, 1 H), 7.92-7.96 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 273.8 ($\text{M}^+ + 1 + \text{MeCN}$).

[工程 2] [3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 メチル エステルの合成



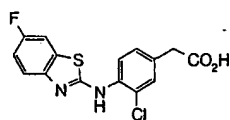
2-ブロモ-6-フルオロベンゾチアゾール (330 mg, 1.42 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (284 mg, 1.42 mmol)、およびピリジニウム・p-トルエン sulfonate (PPTS) (107 mg, 0.43 mmol) をキシレン (8 ml) 中、10時間加熱還流する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒留去。得られ

る残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン/酢酸エチル (6:1, v/v) 流分より [3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (158 mg, 32%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.58 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 7.05-7.10 (m, 1 H), 7.22-7.25 (m, 1 H), 7.34-7.37 (m, 2 H), 7.59-7.63 (m, 1 H), 8.32-8.34 (m, 1 H).

MS (ESI) *m/z* 351 (M⁺+1).

[工程 3] [3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸の合成

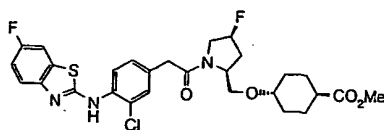


[3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (158 mg, 0.45 mmol) を THF (3 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (3.0 ml, 1.50 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を氷-1 N HClに注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して[3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 (127 mg, 84%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.59 (s, 2 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.25-7.27 (m, 1 H), 7.41-7.42 (m, 1 H), 7.50-7.53 (m, 1 H), 7.70-7.73 (m, 1 H), 8.12-8.14 (m, 1 H), 9.97 (broad s, 1 H), 12.42 (broad s, 1 H).

MS (ESI) *m/z* 337 (M⁺+1).

[工程 4] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]アセチル]-(4*S*)-フルオロ-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

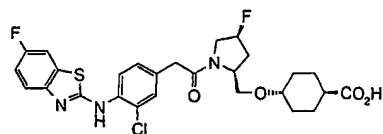


[3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 (127 mg, 0.38 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物 (98 mg, 0.38 mmol)、EDC-HCl (108 mg, 0.56 mmol)、HOBt (76 mg, 0.56 mmol)およびトリエチルアミン(80 μ l, 0.57 mmol)をDMF (8 ml)中、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥。粗結晶をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (60:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (266 mg, 100%)を淡黄色飴状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.32 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.97-2.08 (m, 4 H), 2.20-2.52 (m, 3 H), 3.22-4.02 (m, 10 H), 4.20-4.26 and 4.36-4.38 (each m, total 1 H), 5.18-5.21 and 5.32-5.34 (each m, total 1 H), 7.05-7.11 (m, 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.34-7.37 (m, 2 H), 7.57-7.63 (m, 2 H), 8.28-8.35 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 578 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (266 mg, 0.46 mmol) を THF (3 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (3.0 ml, 1.50 mmol) を加え、室温で20時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (189 mg, 73%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.17-1.38 (m, 4 H), 1.74-2.21 (m, 7 H), 3.18-3.87 (m, 7 H), 4.14 and 4.33-4.35 (each m, total 1 H), 5.25-5.32 and 5.38-5.45 (each m, total 1 H), 7.12-7.23 (m, 2 H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.51-7.54 (m, 1 H), 7.71-7.74 (m, 1 H), 8.09-8.13 (m, 1 H), 9.94 (broad s, 1 H).

MS (ESI) m/z 564 ($M^+ + 1$).

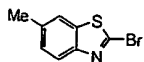
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 55.71; H, 5.19; N, 7.22; S, 5.51.

Found: C, 55.88; H, 5.25; N, 6.74; S, 5.26.

実施例 58

トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

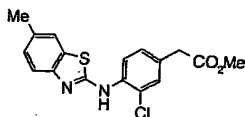
[工程 1] 2-ブromo-6-メチルベンゾチアゾールの合成



臭化 (I) 銅 (1.57 g, 10.9 mmol) をアセトニトリル (25 ml) に懸濁し、亜硝酸 tert-ブチル エステル (1.63 ml, 13.7 mmol) を加え、60℃で10分間攪拌する。反応液に2-アミノ-6-メチルベンゾチアゾール (1.50 g, 9.13 mmol) を加え、反応混合液をさらに60℃で60分攪拌。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈。酢酸エチル溶液を1 N HClおよび飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より 2-ブロモ-6-メチルベンゾチアゾール (703 mg, 34%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.47 (s, 3 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.58-7.59 (m, 1 H), 7.84-7.87 (m, 1 H).

[工程 2] [3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸メチル エステルの合成



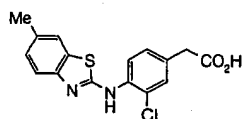
2-ブロモ-6-メチルベンゾチアゾール (703 mg, 3.08 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (615 mg, 3.08 mmol)、およびピリジニウム・p-トルエンスルフォネート (PPTS) (232 mg, 0.92 mmol) をキシレン (10 ml) 中、10時間加熱還流する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (6:1, v/v) 流分より [3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (274 mg, 26%) を淡黄色固形物として

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (s, 3 H), 3.59 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.23-7.25 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 347 ($M^+ + 1$).

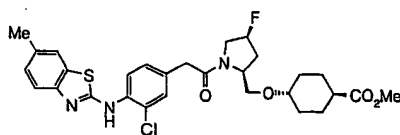
[工程 3] [3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸の合成



[3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (274 mg, 0.79 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (5.0 ml, 2.50 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を氷-1 N HClに注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して[3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 (202 mg, 77%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.35 (s, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 7.10-7.13 (m, 1 H), 7.25-7.27 (m, 1 H), 7.41-7.42 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 8.13-8.15 (m, 1 H).

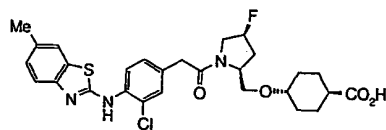
[工程 4] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



[3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸(202 mg, 0.61 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物(157 mg, 0.61 mmol)、EDC-HCl (175 mg, 0.91 mmol)、HOBt (123 mg, 0.91 mmol)およびトリエチルアミン (130 μ l, 0.93 mmol)をDMF (5 ml)中、室温で24時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥。粗結晶をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (60:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (331 mg, 95%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.96-2.11 (m, 4 H), 2.19-2.51 (m, total 6 H, including s, 3 H, at δ 2.43), 3.22-3.53 (m, 2 H), 3.57-4.01 (m, 8 H), 4.19-4.25 and 4.35-4.40 (each m, total 1 H), 5.17-5.20 and 5.30-5.33 (each m, total 1 H), 7.16-7.23 (m, 2 H), 7.33-7.35 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.52 (broad s, 1 H), 7.56-7.59 (m, 1 H), 8.30-8.38 (m, 1 H).

[工程 5] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル
アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン
酸 メチル エステル (331 mg, 0.58 mmol) をTHF (3.5 ml) に溶解し、0.5
N NaOH (3.5 ml, 1.75 mmol)を加え、室温で2日間攪拌する。反応液を氷-1 N HC
lに注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (199 mg, 62%) を
褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.16-1.36 (m, 4 H), 1.76-1.94 (m, 4 H), 2.14-2.40
(m, total 6 H, including s, 3 H, at δ 2.34), 3.15-3.86 (m, 7 H), 4.12 a
nd 4.32-4.33 (each m, total 1 H), 5.24-5.31 and 5.38-5.45 (each m, total
1 H), 7.09-7.11 (m, 1 H), 7.19-7.22 (m, 1 H), 7.35-7.49 (m, 3 H), 7.57
(s, 1 H), 8.10-8.12 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 560 ($M^+ + 1$).

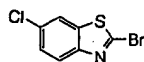
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}_3/2\text{H}_2\text{O}$: C, 57.28; H, 5.84; N, 7.16; S, 5.4
6.

Found: C, 57.20; H, 5.66; N, 6.91; S, 5.39.

実施例 59

トランス-4-[1-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルア
セチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン
酸:

[工程 1] 2-ブロモ-6-クロロベンゾチアゾールの合成

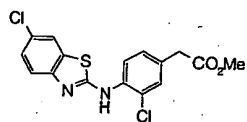


臭化 (I) 銅 (1.40 g, 9.76 mmol) をアセトニトリル (25 ml) に懸濁し、

亜硝酸 tert-ブチル エステル (1.45 ml, 12.2 mmol) を加え、60℃で15分間攪拌する。反応液に、2-アミノ-6-クロロベンゾチアゾール (1.50 g, 8.12 mmol) を加え、反応混合液をさらに60℃で30分攪拌。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈。酢酸エチル溶液を1 N HClおよび飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より2-ブロモ-6-クロロベンゾチアゾール (1.39 g, 69%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42-7.46 (m, 1 H), 7.76-7.90 (m, 2 H).

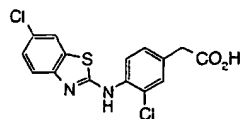
[工程 2] [4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸メチル エステルの合成



2-ブロモ-6-クロロベンゾチアゾール (760 mg, 3.06 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸メチル エステル (610 mg, 3.06 mmol)、およびピリジニウム・p-トルエンスルフォネート (PPTS) (230 mg, 0.92 mmol) をキシレン (10 ml) 中、1時間加熱還流する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (6:1, v/v) 流分より [4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸メチル エステル (271 mg, 24%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 7.23-7.37 (m, 3 H), 7.57-7.62 (m, 3 H), 8.31-8.33 (m, 1 H).

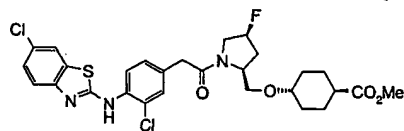
[工程 3] [4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸の合成



[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 メチル エステル (271 mg, 0.74 mmol) を THF (4.5 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (4.5 ml, 2.25 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 (248 mg, 95%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.61 (s, 2 H), 7.26-7.33 (m, 2 H), 7.43-7.44 (m, 1 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.92-7.93 (m, 1 H), 8.08-8.10 (m, 1 H).

[工程 4] トランス-4-[1-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



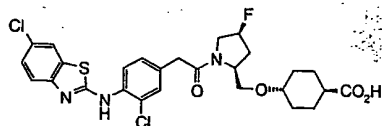
[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 (248 mg, 0.70 mmol)、トランス-4-[1-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の [工程3]で合成した化合物) (182 mg, 0.70 mmol)、EDC·HCl (202 mg, 1.05 mmol)、HOBt (142 mg, 1.05 mmol)およびトリエチルアミン (150 μl, 1.08 mmol) を DMF (6 ml) 中、室温で24時間攪拌する。反応液に水に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥。得られた粗結晶を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製、クロロホルム/メタノール (60:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (382 mg, 92%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.50 (m, 4 H), 1.97-2.52 (m, 7 H), 3.25-4.03 (m, 10 H), 4.23-4.24 and 4.39 (each m, total 1 H), 5.19-5.22 and 5.33-5.35 (each m, total 1 H), 7.21-7.36 (m, 3 H), 7.56-7.69 (m, 3 H), 8.26-8.34 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 594 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (382 mg, 0.64 mmol) を THF (4 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (4.0 ml, 2.00 mmol) を加え、室温で2日間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥。粗結晶をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (30:1 to 15:1, v/v) 流分より標題物 (320 mg, 86%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.16-1.36 (m, 4 H), 1.87-2.20 (m, 7 H), 3.15-3.87

(m, 7 H), 4.13 and 4.32-4.34 (each m, total 1 H), 5.24-5.32 and 5.38-5.45 (each m, total 1 H), 7.21-7.23 (m, 1 H), 7.29-7.32 (m, 1 H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.48-7.51 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.05-8.09 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 580 ($M^+ + 1$).

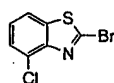
Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}Cl_2FN_3O_4S \cdot 2H_2O$: C, 52.60; H, 5.23; N, 6.82; S, 5.20.

Found: C, 52.37; H, 4.65; N, 6.62; S, 5.16.

実施例 60

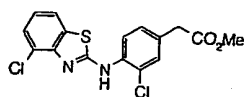
トランス-4-[1-[4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 2-ブromo-4-クロロベンゾチアゾールの合成



臭化 (I) 銅 (1.40 g, 9.76 mmol) をアセトニトリル (25 ml) に懸濁し、亜硝酸 tert-ブチル エステル (1.45 ml, 12.2 mmol) を加え、60℃で10分間攪拌する。反応液に、2-アミノ-4-クロロベンゾチアゾール (1.50 g, 8.12 mmol) を加え、反応混合液をさらに60℃で2時間攪拌。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈。酢酸エチル溶液を1 N HClおよび飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より2-ブromo-4-クロロベンゾチアゾール (1.32 g, 65%) を淡黄色固形物として得た。
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.49-7.53 (m, 1 H), 7.67-7.71 (m, 1 H).

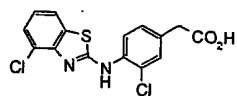
[工程 2] [4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸
メチル エステルの合成



2-ブromo-4-クロロベンゾチアゾール (647 mg, 2.60 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (520 mg, 2.60 mmol) およびピリジニウム・p-トルエンスルフォネート (PPTS) (200 mg, 0.80 mmol) をキシレン (7 ml) 中、7時間加熱還流する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (6:1, v/v) 流分より [4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 メチル エステル (556 mg, 58%) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.61 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 7.10-7.14 (m, 1 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.39-7.41 (m, 2 H), 7.54-7.56 (m, 1 H), 7.75 (broad s, 1 H), 8.25-8.27 (m, 1 H)。

[工程 3] [4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸
の合成

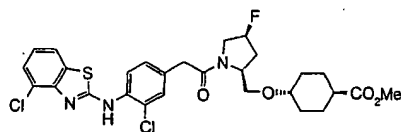


[4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 メチル
エステル (556 mg, 1.51 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、1 N NaOH (4.5 ml,
4.50 mmol) を加え、室温で20時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、析出

結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 (468 mg, 88%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.63 (s, 2 H), 7.12-7.16 (m, 1 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.38-7.41 (m, 1 H), 7.46-7.47 (m, 1 H), 7.76-7.78 (m, 1 H), 8.18-8.21 (m, 1 H), 10.26 (broad s, 1 H), 12.45 (broad s, 1 H).

[工程 4] トランス-4-[1-[4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



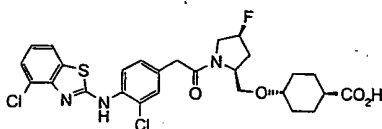
[4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニル]酢酸 (258 mg, 0.73 mmol)、トランス-4-[1-[4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の [工程3]で合成した化合物) (189 mg, 0.73 mmol)、EDC·HCl (210 mg, 1.10 mmol)、HOBT (148 mg, 1.10 mmol)およびトリエチルアミン (155 μl, 1.11 mmol)を DMF (7 ml)中、室温で14時間攪拌する。反応液水に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥。粗結晶をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (1:1 to 1:2, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (430 mg, 99%)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24-1.50 (m, 4 H), 2.01-2.29 (m, 7 H), 3.27-3.89 (m, 10 H), 4.23-4.24 and 4.40 (each m, total 1 H), 5.20 and 5.35 (each

m, total 1 H), 7.10-7.24 (m, 2 H), 7.37-7.40 (m, 2 H), 7.54-7.56 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 8.21-8.29 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 594 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-[4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[4-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (430 mg, 0.72 mmol) を THF (4 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (4.2 ml, 2.10 mmol) を加え、室温で13時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (375 mg, 89%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13-1.37 (m, 4 H), 1.86-1.95 (m, 4 H), 2.08-2.33 (m, 3 H), 3.16-3.88 (m, 7 H), 4.13 and 4.34-4.36 (each m, total 1 H), 5.25-5.34 and 5.39-5.46 (each m, total 1 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.38-7.41 (m, 2 H), 7.75-7.77 (m, 1 H), 8.14-8.18 (m, 1 H), 10.23 (broad s, 1 H), 12.05 (broad s, 1 H).

MS (FAB) m/z 580 ($M^+ + 1$).

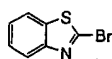
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 55.01; H, 4.96; N, 7.13; S, 5.44.

Found: C, 54.73; H, 5.00; N, 6.70; S, 5.28.

実施例 61

トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル
アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン
酸：

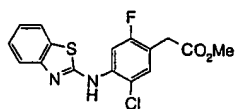
[工程 1] 2-ブロモベンゾチアゾールの合成



臭化 (I) 銅 (1.93 g, 13.5 mmol) をアセトニトリル (30 ml) に懸濁し、亜硝酸 tert-ブチル エステル (2.00 ml, 16.8 mmol) を加え、60℃で15分間攪拌する。反応液に、2-アミノベンゾチアゾール (1.68 g, 11.2 mmol) を加え、反応混合液をさらに60℃で1時間攪拌。反応液を冷却し、1 N HClに注ぎ。酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より2-ブロモベンゾチアゾール (1.36 g, 57%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.39-7.51 (m, 2 H), 7.77-7.82 (m, 1 H), 7.94-8.00 (m, 1 H).

[工程 2] [4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸メチル エステルの合成



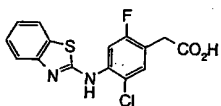
2-ブロモベンゾチアゾール (740 mg, 3.46 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニ

ル酢酸 メチル エステル (800 mg, 3.45 mmol) およびピリジニウム・p-トルエンスルフォネート (PPTS) (1.13 g, 4.50 mmol) をキシレン (10 ml) 中、10時間加熱還流する。反応液を冷却し、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より [4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 メチル エステル (559 mg, 44%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.30 (m, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 4.10 (broad s, 1 H), 4.15-4.21 (m, 2 H), 7.21-7.42 (m, 3 H), 7.67-7.76 (m, 2 H), 8.47-8.50 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 365 ($M^+ + 1$).

[工程 3] [4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸の合成

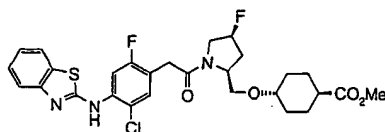


[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 メチル エステル (613 mg, 1.68 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、1 N NaOH (5.0 ml, 5.00 mmol) 室温で17時間攪拌する。反応液に水を加え、エーテル洗浄。水層を氷-1 N HCl に注いで酸性とし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 (464 mg, 82%) 淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.63 (s, 2 H), 7.17-7.21 (m, 1 H), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.52-7.54 (m, 1 H), 7.61-7.63 (m, 1 H), 7.82-7.84 (m, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 10.17 (broad s, 1 H), 12.52 (broad s, 1 H).

[工程 4] トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フル

オロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



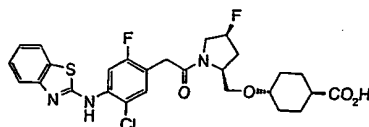
[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 (290 mg, 0.86 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物 (223 mg, 0.86 mmol)、EDC·HCl (247 mg, 1.29 mmol)、HOBt (174 mg, 1.29 mmol) およびトリエチルアミン (180 μ l, 1.29 mmol) を DMF (8 ml) 中、室温で15時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗。粗結晶を酢酸エチルに溶解し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (362 mg, 73%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.53 (m, 4 H), 1.97-2.54 (m, 7 H), 3.23-4.02 (m, 10 H), 4.28-4.41 (m, 1 H), 5.20-5.24 and 5.34-5.38 (each m, total 1 H), 7.21-7.30 (m, 1 H), 7.35-7.44 (m, 2 H), 7.63-7.83 (m, 3 H), 8.42-8.50 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 578 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキ

サンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[4-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (362 mg, 0.63 mmol) を THF (4 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (4.0 ml, 2.00 mmol) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (60:1 to 30:1, v/v) 流分より標題物 (299 mg, 85%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16-1.38 (m, 4 H), 1.89-2.23 (m, 7 H), 3.17-3.93 (m, 7 H), 4.13 and 4.34-4.36 (each m, total 1 H), 5.26-5.35 and 5.40-5.48 (each m, total 1 H), 7.17-7.21 (m, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.40-7.45 (m, 1 H), 7.61-7.63 (m, 1 H), 7.82-7.84 (m, 1 H), 8.32-8.34 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 564 (M⁺+1).

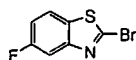
Anal. Calcd for C₂₇H₂₈ClF₂N₃O₄S · 2H₂O: C, 54.04; H, 5.37; N, 7.00; S, 5.34.

Found: C, 53.80; H, 4.63; N, 6.86; S, 5.17.

実施例 62

トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

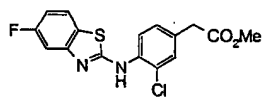
[工程 1] 2-ブロモ-5-フルオロベンゾチアゾールの合成



臭化 (I) 銅 (1.26 g, 7.31 mmol) をアセトニトリル (25 ml) に懸濁し、亜硝酸 tert-ブチル エステル (1.47 ml, 10.9 mmol) を加え、60℃で10分間攪拌する。反応液に、2-アミノ-5-フルオロベンゾチアゾール (1.23 g, 7.31 mmol) を加え、反応混合液をさらに60℃で60分攪拌。反応液を冷却し、1 N HClに注ぎ、析出結晶を減圧濾取。粗結晶を酢酸エチルに溶解し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より 2-ブロモ-5-フルオロベンゾチアゾール (1.07 g, 63%) を黄色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.64-7.77 (m, 2 H).

[工程 2] [3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 メチル エステルの合成

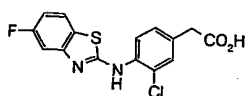


2-ブロモ-5-フルオロベンゾチアゾール (516 mg, 2.22 mmol) 、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (444 mg, 2.22 mmol) 、およびピリジニウム・p-トルエンスルフォネート (PPTS) (168 mg, 0.67 mmol) をキシレン (5 ml) 中、10時間加熱還流する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より [3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾ

リル)アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (292 mg, 37%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.61 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 6.93-6.98 (m, 1 H), 7.25-7.27 (m, 1 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.55-7.58 (m, 1 H), 7.65 (broad s, 1 H), 8.31-8.33 (m, 1 H).

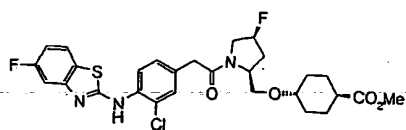
[工程 3] [3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸の合成



[3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 メチル エステル (292 mg, 0.83 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (5.0 ml, 2.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して[3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 (226 mg, 81%) を淡色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.61 (s, 2 H), 6.98-7.03 (m, 1 H), 7.27 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz, 1 H), 7.34-7.37 (m, 1 H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.78-7.82 (m, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H).

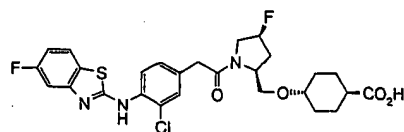
[工程 4] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



[3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニル]酢酸 (216 mg, 0.64 mmol))、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物 (166 mg, 0.64 mmol)、EDC-HCl (184 mg, 0.96 mmol)、HOBt (130 mg, 0.96 mmol) およびトリエチルアミン (134 μ l, 0.96 mmol) を DMF (5 ml) 中、室温で2日間攪拌する。反応液を水に注ぎ、析出結晶を減圧濾取。粗結晶を酢酸エチルに溶解し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (1:1 ~ 1:2, v/v) 流分より トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (355 mg, 96%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.97-2.52 (m, 7 H), 3.22-3.37 and 3.48-3.54 (each m, total 2 H), 3.58-4.02 (m, 8 H), 4.21-4.26 and 4.35-4.41 (each m, total 1 H), 5.18-5.23 and 5.31-5.35 (each m, total 1 H), 6.92-6.98 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.36-7.40 (m, 2 H), 7.54-7.58 (m, 1 H), 7.65 (broad s, 1 H), 8.26-8.34 (m, 1 H).

[工程 5] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (355 mg, 0.61 mmol) を THF (4 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (4.0 ml, 2.00 mmol), を加え、室温で20時間攪拌する。反応液を氷-1 N HClに注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (287 mg, 83%) を白色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16-1.38 (m, 4 H), 1.78-1.95 (m, 4 H), 2.15-2.21 (m, 3 H), 3.16-3.88 (m, 7 H), 4.13 and 4.34-4.35 (each m, total 1 H), 5.26-5.33 and 5.39-5.46 (each m, total 1 H), 6.98-7.02 (m, 1 H), 7.23-7.24 (m, 1 H), 7.34-7.39 (m, 2 H), 7.78-7.82 (m, 1 H), 8.01-8.05 (m, 1 H), 10.11 (broad s, 1 H), 12.06 (broad s, 1 H).

MS (LC) m/z 564.4 (M⁺+1).

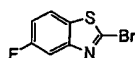
Anal. Calcd for C₂₇H₂₈ClF₂N₂O₄S·1H₂O: C, 55.71; H, 5.19; N, 7.22; S, 5.51.

Found: C, 56.00; H, 4.99; N, 6.89; S, 5.38.

実施例 63

トランス-4-[1-[5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 2-ブromo-5-フルオロベンゾチアゾールの合成

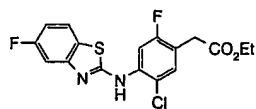


臭化 (I) 銅 (1.26 g, 7.31 mmol) をアセトニトリル (25 ml) に懸濁し、亜硝酸 tert-ブチル エステル (1.47 ml, 10.9 mmol) を加え、60℃で10分間攪拌

する。反応液に、2-アミノ-5-フルオロベンゾチアゾール (1.23 g, 7.31 mmol) を加え、反応混合液をさらに60℃で60分攪拌。反応液を冷却し、1 N HClに注ぎ、析出結晶を減圧濾取。粗結晶を酢酸エチルに溶解し、順次1 N HClおよび飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より2-ブromo-5-フルオロベンゾチアゾール (1.07 g, 63%) を黄色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.64-7.77 (m, 2 H).

[工程 2] [5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニル]酢酸 エチル エステルの合成

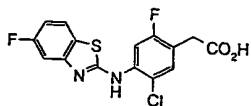


2-ブromo-5-フルオロベンゾチアゾール (548 mg, 2.36 mmol)、4-アミノ-3-クロロ-2-フルオロフェニル酢酸 エチル エステル (547 mg, 2.36 mmol) およびピリジニウム・p-トルエンスルフォネート (PPTS) (178 mg, 0.71 mmol) をキシレン (5 ml) 中、3時間加熱還流する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より [5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニル]酢酸 エチル エステル (298 mg, 33%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 7.28-7.30 (m, 1 H), 7.39-7.42 (m, 1 H), 7.54-7.57 (m, 1 H), 7.69 (broad s, 1 H), 8.40-8.43 (m, 1 H).

[工程 3] [5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロ

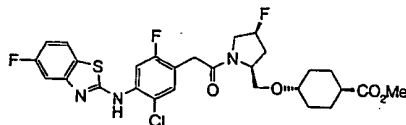
フェニル]酢酸の合成



[5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニル]酢酸 エチル エステル (298 mg, 0.78 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (5.0 ml, 2.50 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニル]酢酸 (237 mg, 86%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.64 (s, 2 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.83-7.86 (m, 1 H), 8.28-8.31 (m, 1 H), 10.26 (broad s, 1 H), 12.56 (broad s, 1 H).

[工程 4] トランス-4-[1-[5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

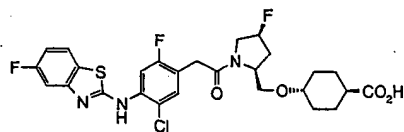


[5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニル]酢酸 (233 mg, 0.66 mmol)、トランス-4-[1-[5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物) (170 mg, 0.66 mmol)、EDC·HCl (189 mg, 0.99 mmol)、HOBt

(133 mg, 0.98 mmol) およびトリエチルアミン (137 μ l, 0.98 mmol) を DMF (5 ml) 中、室温で3時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、析出結晶を減圧濾取。粗結晶を酢酸エチルに溶解し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (1:1 ~ 1:2, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (368 mg, 94%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.33 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.96-2.18 (m, 4 H), 2.22-2.53 (m, 3 H), 3.23-4.03 (m, 10 H), 4.27-4.31 and 4.37 (each m, total 1 H), 5.19 and 5.23-5.37 (each m, total 1 H), 6.95-6.99 (m, 1 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 7.56-7.59 (m, 1 H), 7.65 (broad s, 1 H), 8.34-8.43 (m, 1 H).

[工程 5] トランス-4-[1-[5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[5-クロロ-4-(5-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (368 mg, 0.62 mmol) を THF (4 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (4.0 ml, 2.00 mmol)を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を氷-1 N HClに注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (266

mg, 74%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.18-1.38 (m, 4 H), 1.86-1.99 (m, 4 H), 2.10-2.21 (m, 3 H), 3.17-4.02 (m, 7 H), 4.13 and 4.35-4.36 (each m, total 1 H), 5.26-5.35 and 5.40-5.48 (each m, total 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.41-7.48 (m, 2 H), 7.83-7.87 (m, 1 H), 8.25-8.27 (m, 1 H)

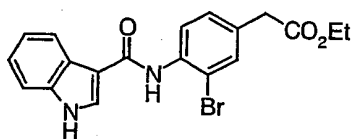
MS (LC) m/z 582.4 (M⁺+1), 580.4 (M⁺-1).

Anal. Calcd for C₂₇H₂₇ClF₃N₃O₄S·1/2H₂O: C, 54.87; H, 4.77; N, 7.11; S, 5.43.

Found: C, 54.68; H, 4.62; N, 6.85; S, 5.45.

実施例 64

トランス-4-[1-[[3-ブromo-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:
[工程 1] [3-ブromo-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸
エチル エステルの合成

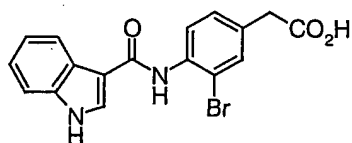


インドール-3-カルボン酸 (1.00 g, 6.21 mmol) および4-アミノ-3-ブromoフェニル酢酸 (1.60 g, 6.21 mmol) を DMF (20 ml) に溶解し、室温攪拌下に EDC HCl (1.43 g, 7.45 mmol)を加える。反応混合液を室温で4時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より[3-ブromo-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (664 mg, 27 %) を

淡黄色固形物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.24 – 7.33 (m, 3H), 7.41 – 7.51 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.31 (broad s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.35 (broad s, 1H).

[工程 2] [3-ブロモ-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成

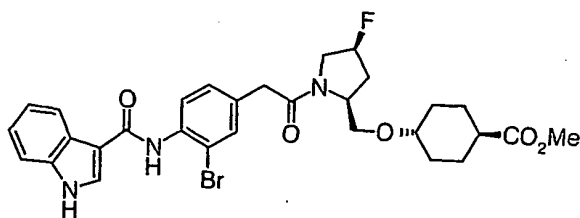


[3-ブロモ-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (664 mg, 1.65 mmol) を THF (17 ml) に溶解し、0.25N NaOH (10.0 ml, 2.48 mmol) を加え、室温で24時間攪拌する。反応液を1N HClに注ぎ、酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [3-ブロモ-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (341 mg, 55 %) を褐色固形物として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.62 (s, 2H), 7.13 – 7.21 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 373 ($M^+ + 1$), 375 ($M^+ + 3$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[3-ブロモ-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

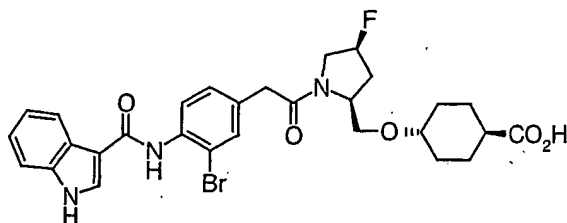


3-ブromo-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (341 mg, 0.91 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物) (237 mg, 0.91 mmol)、HOBt (25.0 mg, 0.18 mmol)およびDMAP (22.0 mg, 0.13 mmol)のDMF (5.0 ml)溶液に、室温攪拌下にEDC HCl (228 mg, 1.19 mmol)を加え、さらに反応混合液を室温で20時間攪拌する。反応液に水を加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥してトランス-4-[1-[[3-ブromo-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸、メチル エステル (500 mg, 89%)を無色固形物として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15 - 1.28 (m, 2H), 1.32 - 1.45 (m, 2H), 1.87 - 2.33 (m, 7H), 3.21 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.59 - 3.93 (m, 5H), 4.16 and 4.34 (each m, total 1H), 5.31 and 5.38 (each m, total 1H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.54 and 7.56 (each d, J = 1.5 Hz, total 1H), 7.62 and 7.64 (each d, J = 8.3 Hz, total 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.73 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 614 (M⁺+1), 616 (M⁺+3).

[工程 4] トランス-4-[1-[[3-ブromo-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[3-ブromo-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル (500 mg, 0.81 mmol) を THF (28 ml) に溶解し、0.25N NaOH (5.00 ml, 1.25 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液にメタノール水 (1 : 1, v/v; 10 ml) を加え、さらに1時間攪拌した後、減圧で溶媒を留去する。残渣に水を加え、1N HCl (10 ml) を加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (390 mg, 80 %) を淡黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3411, 3208, 2938, 2861, 1691, 1627, 1509, 1432 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.19 - 1.42 (m, 4H), 1.87 - 2.28 (m, 7H), 3.19 (m, 1H), 3.42 - 3.93 (m, 6H), 4.14 and 4.34 (each m, total 1H), 5.32 and 5.38 (each m, total 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 and 7.56 (each d, J = 1.7 Hz, total 1H), 7.62 and 7.64 (each d, J = 8.0 Hz, total 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.73 (broad s, 1H), 12.01 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 600 ($M^+ + 1$), 602 ($M^+ + 3$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 56.32; H, 5.38; N, 6.79.

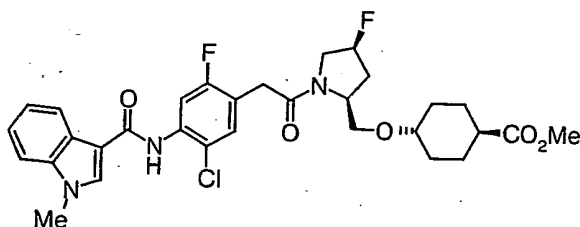
Found: C, 56.10; H, 5.32; N, 6.68.

実施例 65

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)]

アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロ
ヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメ
トキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



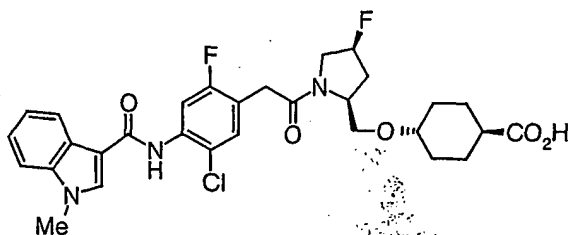
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニ
ル]酢酸 (210 mg, 0.58 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニ
ルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の[工程3]
で合成した化合物) (151 mg, 0.58 mmol)、HOBt (16.0 mg, 0.12 mmol)および
DMAP (14.0 mg, 0.12 mmol) のDMF (6.0 ml) 溶液に、室温攪拌下に EDC HCl (1
67 mg, 0.87 mmol)を加える。反応混合液を室温でさらに13時間攪拌する。反応
液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用い
るカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分よりトランス-4-[1-
[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニ
ル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカル
ボン酸 メチル エステル (354 mg, 100 %) を淡黄色アモルファスとして得
た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.20 - 1.28 (m, 2H), 1.31 - 1.52 (m, 2H), 1.96 - 2.5
2 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.34 and 3.52 (each m, total 1H), 3.57 (m, 1H),

3.64 and 3.66 (each s, total 3H), 3.71 - 3.99 (m, 7H, including single t, 3H, at δ 3.87), 4.28 and 4.36 (each m, total 1H), 5.25 and 5.29 (each m, total 1H), 7.32 - 7.35 (m, 2H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.48 and 8.51 (each d, $J = 8.3$ Hz, total 1H).

MS (ESI) m/z 602 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (354 mg, 0.59 mmol) を THF (6.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (3.53 ml, 0.88 mmol) を加え、室温で6時間攪拌する。反応液1N HCl (10 ml) に注ぎ酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して 標題物 (298 mg, 86 %) を、無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2940, 2863, 1718, 1652, 1585, 1521, 1465 cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.16 - 1.41 (m, 4H), 1.86 - 2.32 (m, 7H), 3.17 - 3.84 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.13 and 4.35 (each m, total 1H), 5.32 and 5.40 (each m, total 1H), 7.21 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.42 and 7.45 (each d, $J = 7.3$ Hz, total 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 and 7.72 (each

d, $J = 5.6$ Hz, total 1H), 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 12.01 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 588 ($M^+ + 1$);

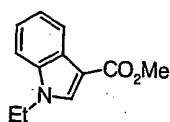
Anal. Calcd for $C_{30}H_{32}ClF_2N_3O_5 \cdot 0.25H_2O$: C, 60.81; H, 5.53; N, 7.09.

Found: C, 61.07; H, 5.65; N, 6.71.

実施例 66

トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

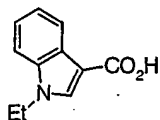
[工程 1] 1-エチルインドール-3-カルボン酸 メチル エステルの合成



水素化ナトリウム (60% 油性, 273.9 mg, 6.846 mmol) を DMF (8.0 ml) に懸濁し、0℃で攪拌下にインドール-3-カルボン酸 メチル エステル (399.8 mg, 2.282 mmol) を加える。反応混合液を同温度で40分攪拌する。反応液に0℃でヨウ化エチル (0.27 ml, 3.423 mmol) を加え、反応混合液をさらに同温度で2時間攪拌する。反応液に水を加え反応を終了し、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を順次、1N HCl、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去して1-エチルインドール-3-カルボン酸 メチル エステルを得た。本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.52 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.22-7.34 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.20 (1H, m).

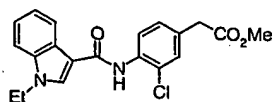
[工程 2] 1-エチルインドール-3-カルボン酸の合成



上記、[工程 1]で得た1-エチルインドール-3-カルボン酸 メチル エステルを THF (9.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (9.0 ml) 室温でを加えた後、反応混合液を50℃で36時間攪拌する。反応混合液に1N NaOH (1.0 ml) を加え、さらに70℃で9時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、1N HCl (4.5 ml)を加えて中和。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して1-エチルインドール-3-カルボン酸 (388.0 mg, 90 %、2工程の収量) を淡桃色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.12-7.28 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, s), 11.93 (1H, br s).

[工程 3] 3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 メチル エステルの合成

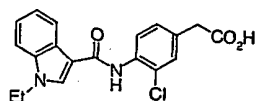


1-エチルインドール-3-カルボン酸 (160.2 mg, 0.847 mmol) に 塩化メチレン (3.5 ml) 次いで塩化オキザリル (108.9 μl, 1.270 mmol) を 15℃で攪拌下に加える。反応混合液を室温で2.5時間攪拌する。反応液を減圧で溶媒を留去する。残渣に塩化メチレン (3.5 ml) を加え、室温攪拌下に3-クロロ-4-アミノフェニル酢酸 メチル エステル (177.5 mg, 0.889 mmol) の塩化メチレン (3.5 ml)

1) 溶液およびトリエチルアミン (0.37 ml, 2.667 mmol) を加え、18時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧で溶媒を留去する。残渣をクロロホルムに溶解し、1N HCl、飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下に溶媒留去して3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 メチル エステル (277.7 mg, 88%) を褐色アモルファスとして得た。本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.59 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.23 (2H, m), 7.15-7.49 (5H, m), 7.78 (1H, s), 8.14 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 8.4 Hz).

[工程 4] 3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸の合成

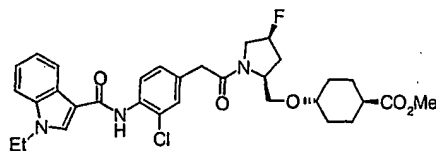


3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 メチル エステル を THF (6.0 ml) に溶解し、室温で0.25N NaOH (6.0 ml) を加え、50℃で18時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣に1N HCl (2.0 ml)を加えて酸性にした後、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して 3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (250.7 mg, 94%) を褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.43 (3H, m, OCH₂Me), 3.62 (2H, s), 4.28 (2H, m, OC H₂Me), 7.12-7.30 (2H, m, ArH), 7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.91-8.10 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.35 (1H, m), 9.31 (1H, s).

[工程 5] トランス 4-[1-[3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロ

ヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

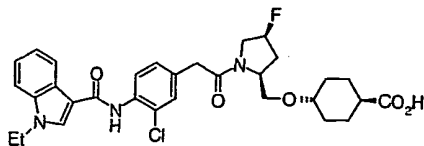


トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサカルボン酸 メチル エステル(実施例21の[工程3]で合成した化合物) (171.2 mg, 0.660 mmol)、3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (235.6 mg, 0.660 mmol) およびHOBt (17.8 mg, 0.132 mmol) の DMF (8.0 ml) 溶液に、室温攪拌下に EDC HCl (189.9 mg, 0.990 mmol) を加え、反応混合液を室温で18時間攪拌する。反応液を氷-1N HCl に注ぎ酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) 流分よりトランス 4-[1-[3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサカルボン酸 メチル エステル (334.1 mg, 85%) を淡褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15-1.34 (2H, m), 1.36-1.58 (total 5H, m, including 3H, t, J = 7.2 Hz, at δ 1.53), 1.92-2.15 (5H, m), 2.16-2.50 (2H, m), 3.19-4.02 (total 10H, series of m, including total 3H, s at δ 3.63, 3.65), 4.15-4.40 (total 3H, m, including 2H, q, J = 7.2 Hz, at δ 4.21), 5.24 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.36 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.27 (1H, m), 8.56 (1H, dd, J = 7.2, 8.4 Hz).

[工程 6] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロ

ヘキサンカルボン酸の合成



トランス 4-[1-[3-クロロ-4-[(1-エチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサノカルボン酸 メチル エステル (334.1 mg, 0.559 mmol) を THF (6.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (6.0 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HCl (2.0 ml)を加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (293.6 mg, 90%) を白色アモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 2937, 1649, 1511 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.40 (4H, m), 1.45 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, OCH_2Me), 1.80-2.04 (4H, m), 2.04-2.36 (3H, m), 3.10-3.97 (total 7H, series of m), 4.07-4.39 (total 3H, m, including 2H, q, $J = 7.2$ Hz, at δ 4.29), 5.32 and 5.39 (total 1H, d, $J = 54.4$ Hz), 7.10-7.30 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.35 (1H, s), 9.31 (1H, s), 12.05 (1H, br s, CO_2H).

MS (ESI) m/z 584 ($\text{M}^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClFN}_3\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 63.26; H, 6.08; N, 7.14; Cl, 6.02; F, 3.23.

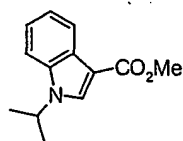
Found: C, 63.20; H, 6.08; N, 6.96; Cl, 5.86; F, 3.18.

実施例 6.7

トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミ

ノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸

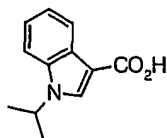
[工程 1] 1-イソプロピルインドール-3-カルボン酸 メチル エステルの合成



水素化ナトリウム (60% 油性, 275.2 mg, 6.881 mmol) を DMF (8.0 ml) に懸濁し、0℃で攪拌下にインドール-3-カルボン酸 メチル エステル (401.8 mg, 2.294 mmol) を加える。反応混合液をさらに同温度で45分攪拌後、ヨウ化イソプロピル (0.34 ml, 3.440 mmol) を加え、さらに0℃で1.5時間、室温で7時間攪拌する。反応液に水を加えて反応を終了後、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を順次1N HClおよび飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) 流分より1-イソプロピルインドール-3-カルボン酸 メチル エステル (387.6 mg, 78%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.56 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.91 (3H, s,), 4.67 (1H, h ep, J = 6.8 Hz), 7.28 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.19 (1H, m).

[工程 2] 1-イソプロピルインドール-3-カルボン酸の合成

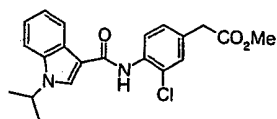


1-イソプロピルインドール-3-カルボン酸 メチル エステル (387.6 mg, 1.784

mmol) を THF (8.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (8.0 ml) を加え、50℃で18時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、1N HCl (4.5 ml) を加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して1-イソプロピルインドール-3-カルボン酸 (327.8 mg, 90%) を淡桃色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.38 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.78 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.12 (1H, s), 1.96 (1H, br s).

[工程 3] 3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 メチル エステルの合成

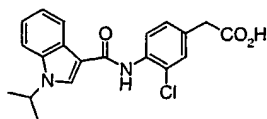


1-イソプロピルインドール-3-カルボン酸 (159.6 mg, 0.785 mmol) の塩化メチレン (3.5 ml) 溶液に、-15℃で攪拌下に、塩化オキザリル (101.0 μl , 1.178 mmol) を加えた後、反応混合液を室温で2.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去。得られる残渣を塩化メチレン (3.5 ml) に溶解し、室温攪拌下に3-クロロ-4-アミノフェニル酢酸 メチル エステル (164.6 mg, 0.824 mmol) の塩化メチレン (3.5 ml) 溶液およびトリエチルアミン (0.35 ml, 2.474 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をクロロホルムに溶解し、順次1N HClおよび飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去して3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 メチル エステル (275.3 mg, 91%) を褐色固形物として得た。本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.71 (3H,

s), 4.73 (1H, m), 7.15-7.54 (5H, m), 8.00 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

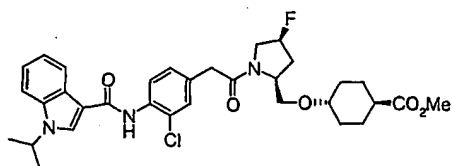
[工程 4] 3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸の合成



上記、[工程 3]で得た、3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 メチル エステルを THF (6.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (6.0 ml) を加え、50℃で18時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HCl (2.0 ml)を加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (246.2 mg, 93%) を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.52 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.62 (2H, s), 4.84 (1H, hept, $J = 6.4$ Hz), 7.13-7.30 (3H, m), 7.44 (1H, m), 7.62 (2H, m), 8.18 (1H, m), 8.48 (1H, s), 9.36 (1H, s), 12.32 (1H, br s).

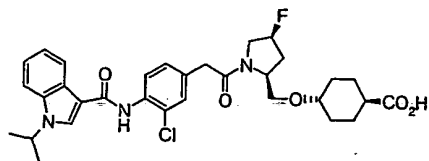
[工程 5] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物 (163.8 mg, 0.632 mmol)、3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (234.3 mg, 0.632 mmol) および HOBt (17.1 mg, 0.126 mmol) の混合物を DMF (8.0 ml) に溶解し、室温攪拌下に EDC HCl (181.7 mg, 0.948 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを順次1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (322.9 mg, 84%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10-1.33 (2H, m), 1.36-1.55 (2H, m), 1.58 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.75 (1H, m), 1.92-2.15 (4H, m), 2.15-2.51 (2H, m), 3.19-4.02 (total 10H, series of m), 4.20 and 4.36 (total 1H, m), 4.72 (1H, hep, J = 6.8 Hz), 5.23 (1H, d, J = 54.4 Hz), 7.18 (1H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J = 7.2 Hz).

[工程 6] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(1-イソプロピル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (322.9 mg, 0.528 mmol) を THF (6.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (6.0 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HCl (2.0 ml)を加えて酸性とする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して (283.9 mg, 90%) を白色アモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 2933, 1643, 1511 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.08-1.44 (4H, m), 1.53 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.80-2.05 (4H, m), 2.05-2.34 (3H, m), 3.12-4.40 (total 8H, series of m), 4.85 (1H, hep, $J = 6.8$ Hz), 5.32 and 5.39 (total 1H, d, $J = 54.4$ Hz), 7.12-7.28 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.60 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.48 (1H, s), 9.35 (1H, s), 12.04 (1H, s).

MS (ESI) m/z 598 ($\text{M}^+ + 1$);

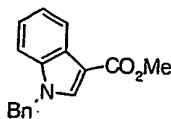
Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClFN}_3\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 63.78; H, 6.27; N, 6.97; Cl, 5.88; F, 3.15.

Found: C, 63.62; H, 6.32; N, 6.77; Cl, 5.72; F, 3.13.

実施例 68

トランス-4-[1-[4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸

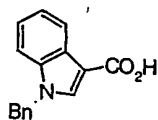
[工程 1] 1-ベンジルインドール-3-カルボン酸 メチル エステルの合成



水素化ナトリウム (60% 油性, 274.1 mg, 6.853 mmol) をDMF (8.0 ml) に懸濁し、0℃で攪拌下にインドール-3-カルボン酸 メチル エステル (400.2 mg, 2.284 mmol) を加え、同温度で30分攪拌する。反応液に0℃で臭化ベンジル (0.41 ml, 3.427 mmol) を加え、反応混合液を室温で1時間攪拌する。反応液に水を加え反応を止め、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を1N HClで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (6:1, v/v) 流分より 1-ベンジルインドール-3-カルボン酸 メチル エステル (100 %) を飴状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.90 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.18-7.38 (6H, m), 7.83 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.0 Hz).

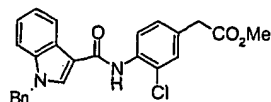
[工程 2] 1-ベンジルインドール-3-カルボン酸の合成



1-ベンジルインドール-3-カルボン酸 メチル エステル (606.1 mg, 2.284 mmol) をTHF (15 ml) に溶解し、0.25N NaOH (8.0 ml) を加え、70℃で18時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣に1N HCl (5.5 ml) を加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して1-ベンジルインドール-3-カルボン酸 (100 %) を淡桃色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.49 (2H, s), 7.14–7.38 (7H, m), 7.52 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.21 (1H, s), 12.01 (1H, br s).

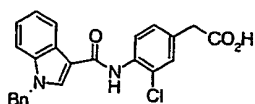
[工程 3] 4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステルの合成



1-ベンジルインドール-3-カルボン酸 (201.3 mg, 0.801 mmol) の塩化メチレン (4.0 ml) 溶液に、 -15°C で攪拌下に塩化オキザリル (103.1 μl , 1.202 mmol) を加えた後、反応混合液を室温で2.5時間攪拌する。反応混合液を減圧で溶媒を留去する。得られた残渣を塩化メチレン (4.0 ml) に溶解し、室温攪拌下に3-クロロ-4-アミノフェニル酢酸 メチル エステル (167.9 mg, 0.841 mmol) の塩化メチレン (4.0 ml) およびトリエチルアミン (0.35 ml, 2.523 mmol) を加えた後、反応混合液を室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をクロロホルムで希釈する。これを、1N HCl洗淨、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒留去して4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (341.3 mg, 98%)を得た。本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59 (2H, s), 3.71 (3H, s), 5.38 (2H, s), 7.08–7.42 (10H, m), 7.87 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.29 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

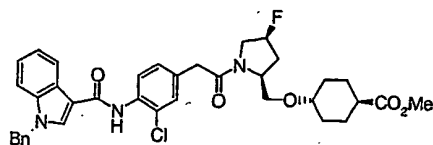
[工程 4] 4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニル酢酸の合成



4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (341.3 mg, 0.788 mmol) を THF (7.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (7.0 ml) を加え、50℃で18時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣に1N HCl (2.5 ml)を加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニル酢酸 (285.8 mg, 86%) を淡桃色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.57 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.13-7.41 (8H, m), 7.44 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.43 (1H, s), 9.40 (1H, s).

[工程 5] トランス-4-[1-[4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

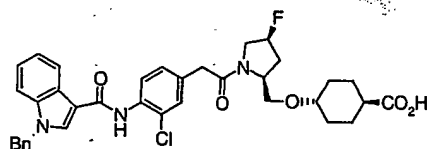


トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物 (174.3 mg, 0.672 mmol)、4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニル酢酸 (281.5 mg, 0.672 mmol) および HOBt (18.2 mg, 0.134 mmol) の混合物を DMF (8.0 ml) に溶解し、EDC HCl (193.2 mg, 1.008 mmol) を加え、室温

で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを順次 1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) ~ (10:1, v/v) 流分より トランス-4-[1-[4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (409.2 mg, 92%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17-1.36 (2H, m), 1.40-1.56 (2H, m), 1.95-2.16 (5H, m), 2.17-2.54 (2H, m), 3.22-4.43 (total 11H, series of m), 5.16-5.38 (1H, m), 5.39 (2H, s), 7.14-7.43 (10H, m), 7.88 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.30 (1H, m), 8.59 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz).

〔工程 6〕 トランス-4-[1-[4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[4-[(1-ベンジル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-3-クロロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (409.2 mg, 0.620 mmol) を THF (8.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (8.0 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HCl (2.5 ml) を加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (355.6 mg, 89%) を白色アモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 2935, 1643, 1511 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.08-1.44 (4H, m), 1.80-2.05 (4H, m), 2.05-2.34 (3H, m), 3.11-3.94 (total 7H, series of m), 4.14 and 4.34 (total 1H, m), 5.32 and 5.46 (total 1H, d, $J = 55.2$ Hz), 5.23 (2H, s), 7.12-7.45 (total 9H, series of m), 7.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (1H, m), 8.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.43 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.05 (1H, s, CO_2H).

MS (ESI) m/z 646 ($\text{M}^+ + 1$);

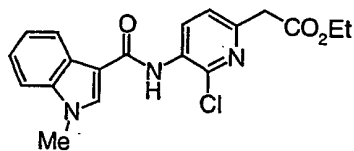
Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClFN}_3\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 66.45; H, 5.81; N, 6.46; Cl, 5.45; F, 2.92.

Found: C, 66.34; H, 5.83; N, 6.27; Cl, 5.35; F, 2.88.

実施例 69

トランス-4-[1-[2-クロロ-3-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-6-ピリジル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 2-クロロ-3-(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ-6-ピリジル酢酸 エチル エステルの合成



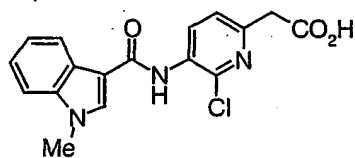
1-メチルインドール-3-カルボン酸 (2.00 g, 11.4 mmol) および DMF (0.18 ml, 2.28 mmol) の塩化メチレン (25 ml) 溶液に、塩化オキザリル (1.10 ml, 12.5 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して1-メチルインドール-3-カルボン酸 クロリド (2.19 g, 99 %) を淡黄色固形物として得た。得られた1-メチルインドール-3-カルボン酸 クロリド (752 mg, 3.88 mmol) を、3-アミノ-2-クロロ-6-ピリジル酢酸 エチル エステル (833 mg, 3.8

8 mmol) およびトリエチルアミン (1.08 ml, 7.77 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に0℃で攪拌下に徐々に加える。その後、反応混合液を8時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、水を加えた後、クロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1, v/v) 流分より 2-クロロ-3-(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ-6-ピリジル酢酸 エチル エステル (859 mg, 60 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.41 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 372 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [2-クロロ-3-(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ-6-ピリジル]酢酸の合成



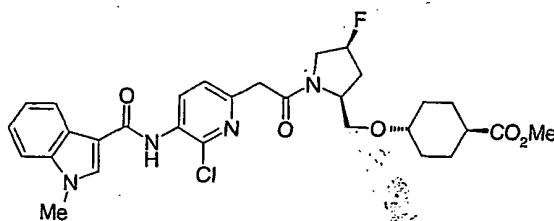
2-クロロ-3-(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ-6-ピリジル酢酸 エチル エステル (859 mg, 2.31 mmol) をTHF (25 ml) に溶解し、0.25N NaOH (13.9 ml, 3.47 mmol) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液にメタノール水 (1 : 1, v/v, 10 ml) を加え、50℃で2時間攪拌する。反応液を1N HCl (5.0 ml) に注いで酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して2-クロロ-3-(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ-6-ピリジル酢酸 (702 mg, 88%)

を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.21 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.40 (broad s, 1H), 12.50 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 344 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[2-クロロ-3-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-6-ピリジル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-シクロヘキサンカルボン酸メチル エステルの合成



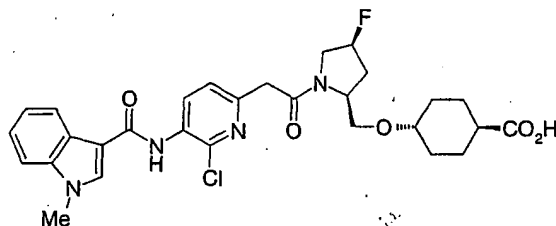
2-クロロ-3-(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ-6-ピリジル酢酸 (254 mg, 0.74 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物 (192 mg, 0.74 mmol)、HOBt (20.0 mg, 0.15 mmol)およびDMAP (18.0 mg, 0.15 mmol)のDMF (8.0 ml)溶液にEDC HCl (212 mg, 1.11 mmol)を加え、反応混合液を室温で20時間攪拌する。反応液に水を加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥してトランス-4-[1-[2-クロロ-3-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-6-ピリジル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル (377 mg, 887 %)を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 - 1.33 (m, 2H), 1.41 - 1.54 (m, 2H), 1.98 - 2.54 (m, 7H), 3.28 (m, 1H), 3.34 and 3.53 (each m, total 1H), 3.66 and 3.68

(each 2, total 3H), 3.70 - 3.89 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.92 - 4.12 (m, 2H), 4.39 and 4.46 (each m, total 1H), 5.28 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.92 and 8.95 (each d, $J = 8.3$ Hz, total 1H).

MS (ESI) m/z 585 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[2-クロロ-3-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-6-ピリジル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[2-クロロ-3-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]-6-ピリジル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル(377 mg, 0.64 mmol)を THF (7.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (4.00 ml, 1.00 mmol) を加え、室温で19時間攪拌する。反応液を1N HCl (1.0 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (252 mg, 69 %) を淡黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2940, 2861, 1710, 1654, 1617, 1581, 1519, 1488 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.17 - 1.38 (m, 4H), 1.86 - 2.21 (m, 7H), 3.18 - 3.87 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.14 and 4.40 (each m, total 1H), 5.33 and 5.40 (each m, total 1H), 7.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 9.39 (broad s, 1H), 12.00 (broad s, 1H).

H).

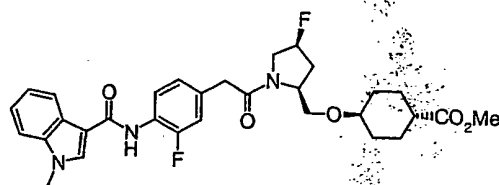
MS (ESI) m/z 571 ($M^+ + 1$);Anal. Calcd for $C_{29}H_{32}ClFN_4O_5 \cdot 0.25H_2O$: C, 60.52; H, 5.69; N, 9.73.

Found: C, 60.46; H, 5.76; N, 9.43.

実施例 70

トランス4-[1-[3-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[3-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

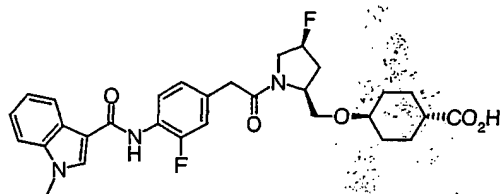


トランス-4-[1-[3-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の [工程3]で合成した化合物) (65 mg, 0.25 mmol)、[3-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]酢酸 (90 mg, 0.25 mmol)、HOBt (34 mg, 0.25 mmol) およびトリエチルアミン (104 μ l, 0.75 mmol) を THF (10 ml) および アセトニトリル (10 ml) に溶解し、EDC-HCl (72 mg, 0.37 mmol) を0℃で加えた後、室温で16時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を順次、飽和重曹水、2 M クエン酸水溶液および飽和重曹水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣を薄層

板を用いるクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1:4, v/v) 流分より トランス-4-[1-[3-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニルアセチル]-(4S) -フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (130 mg, 90%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.50 (m, 4H), 2.00-2.50 (m, 6H), 3.20-4.40 (m, 15H), 5.15-5.35 (m, 1H), 7.07-7.45 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H).

[工程 2] 4-[1-[3-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニルアセチル]-(4S) -フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[3-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニルアセチル]-(4S) -フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(130 mg, 0.23 mmol) を THF (10 ml) およびメタノール (5.0 ml) に溶解し、1N NaOH (0.8 ml, 0.8 mmol)を加え、70℃で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (90 mg, 71%) を白色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2933, 1639, 1627, 1521, 1427, 1099 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.16-1.37 (m, 4H), 1.88-2.18 (m, 6H), 3.10-4.30

(m, 12H), 5.22-5.45 (m, 1H), 7.00-7.27 (m, 4H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 553 ($M+H$)⁺;

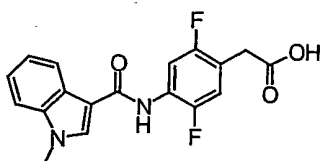
Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}CFN_3O_5 \cdot 0.4H_2O$: C, 64.25; H, 6.07; N, 7.49.

Found: C, 64.38; H, 6.16; N, 7.38.

実施例 71

トランス-4-[1-[2, 5-ジフルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドルイルカルボニル) アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 2, 5-ジフルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドルイルカルボニル) アミノ]フェニル酢酸の合成



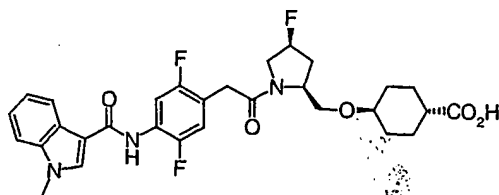
1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (814 mg, 4.65 mmol)、トリエチルアミン (2.6 ml, 18.6 mmol) およびジフェニルフォスフィニック クロリド (1.72 ml, 9.3 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、室温で3日間攪拌する。反応液1 M HClに注ぎ、クロロホルムにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣にTHF (10 ml) および0.25 M NaOH (8 ml, 2 mmol) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、1M HClを加えて酸性にし、クロロホルム/メタノール混合液にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して2, 5-ジフルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドルイルカルボニル) アミノ]フェニル

酢酸 (483 mg, 30%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.62 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 6.5, 8.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 12.52 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 345 ($M+1$) $^+$.

[工程 2] トランス-4-[1-[2, 5-ジフルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



2, 5-ジフルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ]フェニル酢酸 (480 mg, 1.39 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (301 mg, 1.16 mmol)、HOBt (357 mg, 2.64 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl (400 mg, 2.09 mmol) をDMF (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌する。反応液1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of クロロホルム-メタノール 100:0 ~ 95:5, 12 ml/min, $\phi 37$ mm \times 300 mm) にて精製し、縮合体を得た。本化合物にTHF (14 ml) および 0.25 M NaOH (7 ml, 1.7 mmol) を加え、室温で18時間攪拌す

る。反応液に1M HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取。得られた粗結晶をクロロホルム/n-ヘキサン/アセトンで再結晶して標題物 (329 mg, 50%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.12 and 4.32 (2m, total 1H), 5.40 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 12.04 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 572 ($M+1$) $^+$;

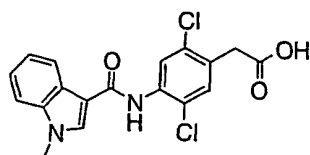
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61.11; H, 5.81; N, 7.13.

Found: C, 60.92; H, 5.55; N, 6.97.

実施例 72

トランス-4-[1-[2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程1] 2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニル酢酸の合成



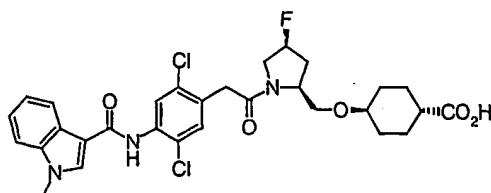
1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (794 mg, 4.53 mmol) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に塩化オキザリル (0.79 ml, 9.1 mmol) を加え、反応液を室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去し、残渣を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、これをトリエチルアミン (0.84 ml, 9.0 mmol) お

よび 4-アミノ-2,5-ジクロロフェニル酢酸 エチル エステル (750 mg, 3.02 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に0℃で加える。反応混合液を18時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、水に注ぎ、クロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of クロロホルム-メタノール from 100:0 ~ 95:5, 12 ml/min, $\phi 37 \text{ mm} \times 300 \text{ mm}$) にて精製し、エステル体を得る。本エステル体に THF (45 ml) および 0.25 M NaOH (18 ml, 4.5 mmol) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液に水および 1M HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取。粗結晶をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して 2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニル酢酸 (807 mg, 71%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.22 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 378 ($M+1$) $^+$.

[工程 2] トランス-4-[1-[2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) ア

ミノ] フェニル酢酸 (438 mg, 1.16 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21 の[工程3]で合成した化合物) (301 mg, 1.16 mmol)、HOBt (357 mg, 2.64 mmol)、DMAP (触媒量) およびEDC-HCl (400 mg, 2.09 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of クロロホルム-メタノール 100:0 to 95:5, 12 ml/min, ϕ 37 mm x 300 mm) にて精製する。得られたエステル体に THF (14 ml) および 0.25 M NaOH (7 ml, 1.7 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、1M HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取。得られた粗結晶をクロロホルム/n-ヘキサン/アセトンで結晶化して標題物 (528 mg, 75%) を無色結晶性物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.65-4.00 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.12 and 4.40 (2m, total 1H), 5.40 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 12.04 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 605 ($M+1$) $^+$.

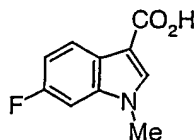
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 59.17; H, 5.38; N, 6.90.

Found: C, 59.18; H, 5.38; N, 6.71.

実施例 73

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 6-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルボン酸の合成

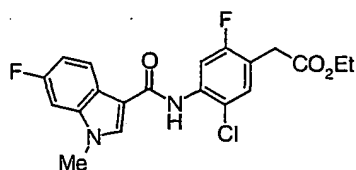


6-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (3.10 g, 17.5 mmol) をアセトン (200 ml) に溶解し、室温攪拌下に過マンガン酸カリウム (0.2 M 水溶液, 175 ml, 35.0 mmol) を徐々に加える。反応液を室温で10時間攪拌後、セライトろ過。濾液を減圧下に溶媒留去した後、得られた残渣に1N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥し6-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルボン酸 (2.37 g, 70 %) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.82 (s, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.03 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 194 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステルの合成



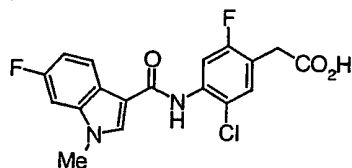
6-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルボン酸 (500 mg, 2.59 mmol) および DMF (0.02 ml, 0.26 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 懸濁液に、室温攪拌下に塩化オキザリル (0.25 ml, 2.85 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応混合液を室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を塩化メチレン

(10ml)に溶解し、これを(4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸 エチル エステル (600 mg, 2.59 mmol) およびトリエチルアミン (1.08 ml, 7.77 mmol) の塩化メチレン (5.0 ml) 溶液に滴下する。滴下終了後、反応混合液を10時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、析出結晶を減圧除去。濾液を減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル (2 : 1, v/v) 流分より[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (665 mg, 63 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 9.1, 5.2$ Hz, 1H), 8.19 (broad s, 1H), 8.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 407 ($M^+ + 1$).

[工程 3] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成

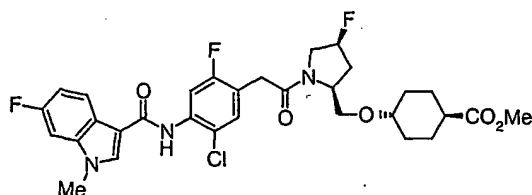


[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (665 mg, 1.63 mmol) をTHF (17 ml) に溶解し、0.25N NaOH (9.81 ml, 2.45 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を1N HCl (3.0 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (600 mg, 97 %) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 10.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 12.58 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 379 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

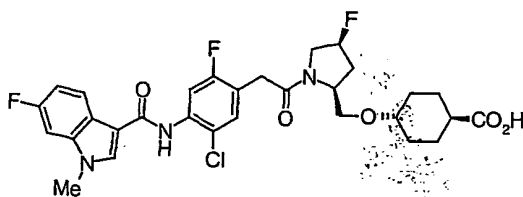


[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (200 mg, 0.53 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の[工程3]で合成した化合物) (137 mg, 0.53 mmol)、HOBt (14.0 mg, 0.11 mmol) およびDMAP (13.0 mg, 0.11 mmol) の DMF (5.0 ml) 溶液に EDC HCl (152 mg, 0.79 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (303 mg, 92 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 - 1.53 (m, 4H), 1.93 - 2.53 (m, 7H), 3.23 - 3.98 (m, 13H), 4.30 and 4.37 (each m, total 1H), 5.26 and 5.28 (each m, total 1H), 7.06 - 7.11 (m, 2H), 7.39 and 7.40 (each d, $J = 7.1$ Hz, total 1H), 7.73 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.45 and 8.46 (each d, $J = 12.0$ Hz, total 1H).

MS (ESI) m/z 620 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (303 mg, 0.49 mmol) を THF (49 ml) に溶解し、0.25N NaOH (3.00 ml, 0.75 mmol) を加え、室温で17時間攪拌する。反応液を1N HCl (1.0 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (236 mg, 79 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3417, 2940, 2865, 1708, 1619, 1646, 1585, 1517, 1467 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.18 - 1.41 (m, 4H), 1.86 - 2.33 (m, 7H), 3.17 - 3.98 (m, 10H), 4.13 and 4.35 (each m, total 1H), 5.32 and 5.41 (each m, total 1H), 7.06 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.65 and 7.66 (each d, $J =$

11.2 Hz, total 1H), 8.12 (dd, $J = 8.6, 5.9$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 12.03 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 606 ($M^+ + 1$);

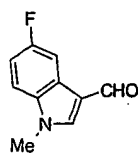
Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClF_3N_3O_5 \cdot 0.75H_2O$: C, 58.16; H, 5.29; N, 6.78.

Found: C, 58.35; H, 5.23; N, 6.39.

実施例 74

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)カルボニル]アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 5-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒドの合成

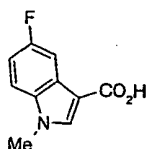


5-フルオロインドール-3-カルバルデヒド (5.17 g, 36.7 mmol) を DMF (100 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60% 油性, 1.39 g, 34.9 mmol) を徐々に加える。反応液を同温度で1時間攪拌後、0℃でヨウ化メチル (4.57 ml, 73.4 mmol) を加える。反応液を室温で18時間攪拌後、1 N HCl に注ぎ、エーテルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣にクロロホルム/ヘキサンを加えて結晶化させ、析出結晶を減圧濾取、減圧乾燥して 5-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (2.53 g, 39%) を白色結晶性粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.86 (s, 3 H), 7.08 (brt, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.27 (d

d, $J = 4.4, 8.8$ Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.95 (brd, $J = 9.6$ Hz, 1 H).

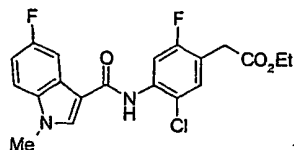
[工程 2] 5-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルボン酸の合成



5-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (1.33 g, 7.52 mmol) をアセトン (50 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に1 N-過マンガン酸カリウム水溶液 (7.15 ml, 7.15 mmol) を滴下する。反応液を室温で18時間攪拌後、さらに1 N-過マンガン酸カリウム (4.0 ml, 4.0 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温で18時間攪拌する。反応液をセライトろ過、水洗後、濾液に1 N HCl を加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して5-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルボン酸 (885 mg, 61%) を白色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.86 (s, 3 H), 7.06-7.11 (m, 1 H), 7.53 (dd, $J = 4.8, 9.2$ Hz, 1 H), 7.67 (brd, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 12.00 (brs, 1 H).

[工程 3] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル) カルボニル] アミノ] フェニル] 酢酸 エチル エステルの合成



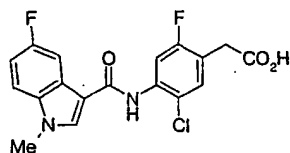
5-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルボン酸 (885 mg, 4.58 mmol)

塩化メチレン (30 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に塩化オキザリル (600 μ l, 6.87 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を塩化メチレン (50 ml) に溶解する。本溶液を、(4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル) 酢酸 エチル エステル (1.06 g, 4.58 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に滴下し、反応混合液をさらに15分間加熱還流する。反応液を冷却し、トリエチルアミン (3.19 ml, 22.9 mmol) を加えた後、反応混合液をさらに18時間加熱還流する。反応液を冷却し、1 N HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン/酢酸エチル (2/1) 流分より[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル) カルボニル] アミノ] フェニル]酢酸 エチル エステル (868 mg, 47%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.18 (dd, $J = 7.2, 14.0$ Hz, 2 H), 7.08 (dt, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1 H), 7.29-7.34 (m, 2 H), 7.5 (s, 1 H), 7.83 (dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1 H), 8.11 (brs, 1 H), 8.80 (d, $J = 12$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 407 ($M^+ + 1$).

[工程 4] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル) カルボニル] アミノ] フェニル]酢酸の合成

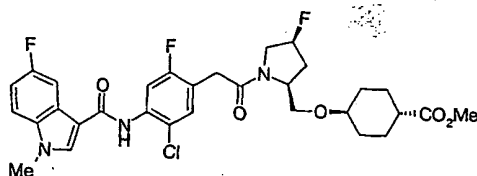


[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル) カルボニル] アミノ] フェニル]酢酸 エチル エステル (865 mmol, 2.

13 mmol) にTHF/メタノール (1/1, 60 ml) および 0.25 N NaOH (43 ml, 10.6 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を1 N HCl に注ぎ、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣にメタノール/クロロホルム/ヘキサンを加えて固化させ、析出結晶を減圧濾取、減圧乾燥して[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル) カルボニル] アミノ] フェニル] 酢酸 (736 mg, 91%) を白色結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.72 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.11 (dt, J = 2.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.53-7.58 (m, 2 H), 7.83 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H), 8.37. MS (ESI) m/z 379 (M⁺+1).

[工程 5] トランス-4-[1-[[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル) カルボニル] アミノ] フェニル] アセチル] - (4S) -フルオロ- (2S) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



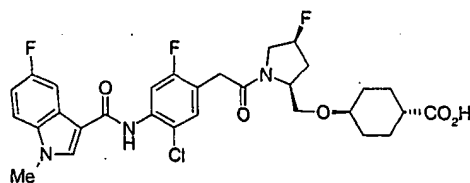
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル) カルボニル] アミノ] フェニル] 酢酸 (483 mg, 1.28 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物) (331 mg, 1.28 mmol) および EDC-HCl (294 mg, 1.53 mmol) を DMF (20 ml) に溶解し、HOBt (35.0 mg, 0.26 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下

に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン/酢酸エチル (1/2) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)カルボニル]アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (718 mg, 91%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.23-1.31 (m, 2 H), 1.40-1.52 (m, 2 H), 1.96-2.52 (series of m, 7 H), 3.20-4.00 (series of m, 7 H), 3.65 and 3.67 (s, total 3H), 3.78 (s, 3 H), 4.28-4.42 (m, 1 H), 5.18-5.38 (m, 1 H), 7.08 (brt, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 4.4, 9.2$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J = 4.4, 7.6$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.84 (dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 8.43 and 8.46 (d, $J = 9.2$ Hz, total 1 H).

MS (ESI) m/z 621 ($M^+ + 2$).

[工程 6] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)カルボニル]アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[[5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)カルボニル]アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸

メチル エステル (687 mg, 1.11 mmol) に THF/メタノール (1/1, 40 ml) および 0.25 N NaOH (22 ml, 5.54 mmol), を加え、室温で3.5時間攪拌する。反応液を1 N HCl に注いで酸性にし、クロロホルム/メタノール (10/1)にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/メタノール (10/1) 流分より標題物 (694 mg, 100 %) を無色アモルファスとして得た。

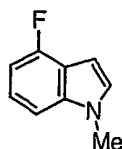
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), mixture of rotamers, δ : 1.18-1.39 (series of m, 4 H), 1.87-2.51 (series of m, 7 H), 3.16-4.40 (series of m, 8 H), 3.90 (s, 3 H), 5.23-5.55 (m, 1 H), 7.08 (dt, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1 H), 7.41 and 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, total 1 H), 7.55 and 7.58 (d, $J = 4.4$ Hz, total 1 H), 7.66 and 7.69 (d, $J = 6.0$ Hz, total 1 H), 7.83 (dd, $J = 2.4, 10.0$ Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 607 ($\text{M}^+ + 1$).

実施例 75

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 4-フルオロ-1-メチルインドールの合成



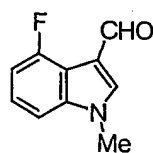
4-フルオロインドール (2.00 g, 14.8 mmol) を DMF (40 ml) に溶解し、 0°C で攪拌下に、水素化ナトリウム (60 % 油性, 0.71 g, 17.8 mmol) を徐々に加え

る。反応混合液を同温度で40分攪拌後、ヨウ化メチル (1.11 ml, 17.8 mmol) を 0℃で加える。反応混合液をさらに同温度で4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を終止する。反応混合液をエーテルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1, v/v) 流分より4-フルオロ-1-メチルインドール (2.20 g, 10.0 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 (s, 3H), 6.55 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H).

MS (ESI) m/z 150 ($\text{M}^+ + 1$).

[工程 2] 4-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒドの合成

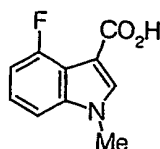


オキシ塩化リン (2.07 ml, 22.1 mmol) を0℃で攪拌下に DMF (30 ml) に滴下する。滴下終了後、4-フルオロ-1-メチルインドール (2.20 g, 14.7 mmol) の DMF (15 ml) 溶液を滴下し、反応混合液を室温で4時間攪拌する。反応液を1N NaOH (120 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より4-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (1.43 g, 5.5 %) を赤色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.88 (s, 3H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 10.21 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 178 ($M^+ + 1$).

[工程 3] 4-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルボン酸の合成

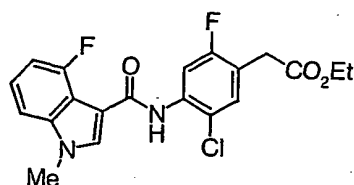


4-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (1.43 g, 8.08 mmol) をアセトン (95 ml) に溶解し、過マンガン酸カリウム (0.2 M 水溶液, 62.0 ml, 12.4 mmol) を室温で徐々に加えた。反応混合液を室温で16時間攪拌後、析出物をセライトを用いて濾別。濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HClを加えて三誌にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して4-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルボン酸 (0.91 g, 58 %) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.85 (s, 3H), 6.93 (dd, $J = 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.88 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 194 ($M^+ + 1$).

[工程 4] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステルの合成



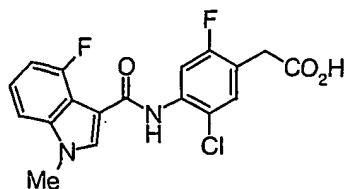
4-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルボン酸 (700 mg, 3.62 mmol) および DMF (28.0 μ l, 0.36 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 懸濁液に、室温攪拌下に

塩化オキザリル (0.35 ml, 3.99 mmol) を加える。反応混合液を室温で50分間攪拌後、さらに塩化オキザリル (30 μ l) を加え、さらに40分間攪拌する。この反応液に、(4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸 エチル エステル (839 mg, 3.62 mmol) およびトリエチルアミン (1.52 ml, 10.9 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を加え、反応混合液を室温で4時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、水を加えクロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1, v/v) 流分より[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (762 mg, 52 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 12.2, 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 9.26 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 407 ($M^+ + 1$).

[工程 5] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成



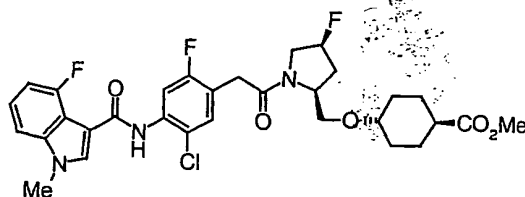
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (762 mg, 1.87 mmol) を THF (19 ml)

に溶解し、0.25N NaOH (11.2 ml, 2.81 mmol)を加え、室温で3時攪拌する。反応液を1N HCl (3.0 ml)に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (698 mg, 99 %) を紫色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.07 (dd, J = 12.5, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.30 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 12.54 (broad s, 1H).

MS (LCMS) m/z 379 (M⁺+1).

[工程 6] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



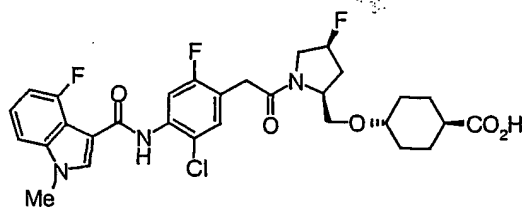
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (200 mg, 0.53 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の[工程3]で合成した化合物) (137 mg, 0.53 mmol)、HOBt (14.0 mg, 0.11 mmol)および DMAP (13.0 mg, 0.11 mmol) の DMF (5.0 ml) 溶液に EDC HCl (152 mg, 0.79 mmol)を加え、室温で23時間攪拌する。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに

て精製し、酢酸エチル流分よりトランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (332 mg, 100 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 - 1.33 (m, 2H), 1.41 - 1.54 (m, 2H), 1.98 - 2.18 (m, 4H), 2.23 - 2.54 (m, 3H), 3.25 - 4.03 (m, 13H), 4.30 and 4.39 (each m, total 1H), 5.27 and 5.31 (each m, total 1H), 7.03 (dd, $J = 12.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.38 and 7.39 (each d, $J = 7.3$ Hz, total 1H), 8.03 (s, 1H), 8.46 and 8.48 (each d, $J = 12.2$ Hz, total 1H), 9.26 (m, 1H).

MS (LCMS) m/z 620 ($M^+ + 1$).

[工程 7] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (323 mg, 0.52 mmol) を THF (5.5 ml) に溶解し、0.25N NaOH (3.13 ml, 0.78 mmol) を加え、室温で16時間攪拌する。反応液を1N HCl (1.0 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (266 mg, 84 %) を黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3399, 2937, 2863, 1724, 1648, 1621, 1587, 1521, 1450 cm^{-1} ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.16 – 1.41 (m, 4H), 1.86 – 2.00 (m, 4H), 2.10 – 2.32 (m, 3H), 3.17 – 3.88 (m, 7H), 3.90 (s, 3H), 4.13 and 4.35 (each m, total 1H), 5.32 and 5.40 (each m, total 1H), 7.07 (dd $J = 12.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.42 – 7.45 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 12.03 (broad s, 1H).

MS (LCMS) m/z 606 ($M^+ + 1$);

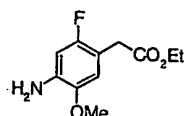
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 58.59; H, 5.24; N, 6.83.

Found: C, 58.65; H, 5.27; N, 6.55.

実施例 7.6

トランス-4-[(4S)-フルオロ-1-[2-フルオロ-5-メトキシ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]- (2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 4-アミノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル酢酸 エチル エステルの合成



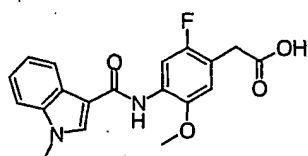
1,2-ジフルオロ-4-メトキシベンゼン (5 g, 34.7 mmol) に濃 H_2SO_4 (9.25 ml, 174 mmol) を加え、 0°C で攪拌下に濃 HNO_3 (2.64 ml, 34.7 mmol) を滴下する。反応液を室温で3時間攪拌後、氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をDMF (100 ml) に溶解し、 0°C で攪拌下に水素化ナトリウム (4.16 g, 104 mmol) を徐々に加える。反応液を同温度で15分攪拌後、 0°C でマロン酸 tert-ブチル エチル エステル (6.57 ml, 34.7 mmol) の DMF (50 ml) 溶液を徐々

に滴下する。滴下終了後、反応混合液を室温で18時間攪拌。反応液を氷-塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣に塩化メチレン-トリフルオロ酢酸 (100 ml, 1:1, v/v)を加え、18時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒留去。残渣に鉄粉(6.2 g, 0.11 mol)を加え、5分間超音波を照射。これにメタノール/水 (175 ml, 1:4) および酢酸ナトリウム (4.7 g, 35 mmol) および酢酸 (13.5 ml, 230 mmol) を加え、反応混合液を3時間加熱還流する。(この際、攪拌子は用いない。) 反応液を室温に冷却し、セライトを用いて減圧濾過、メタノール洗浄。濾液減圧下に溶媒留去して得られる残渣を酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル溶液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(middle pressure chromatography system YAMAZEN YFLC-5404, ヘキサン/酢酸エチル 9:1, ϕ 50 mm \times 500 mm, 15 ml/min)にて精製して 4-アミノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル酢酸 エチル エステル (1.75 g, 22%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz), 1.60 (br s), 3.52 (s, 2H), 3.80 (s, 3 H), 3.92 (br s, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz), 6.42 (d, $J = 10.5$ Hz), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz).

MS (ESI) m/z 228 ($M+1$) $^+$.

[工程 2] 2-フルオロ-5-メトキシ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニル酢酸の合成

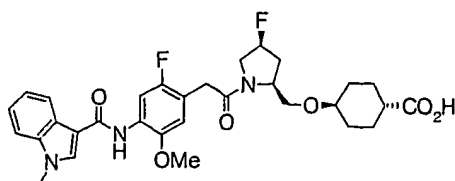


1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (700 mg, 4.0 mmol) を塩化メチレン (8 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に、塩化オキザリル (0.53 ml, 6.1 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌する。反応液を意味し減圧下に溶媒を留去して得られる残渣を塩化メチレン (6 ml) に溶解し、これをトリエチルアミン (0.84 ml, 6.0 mmol) および4-アミノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル酢酸 エチル エステル (909 mg, 4.0 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に0℃で攪拌下に加える。反応混合液をさらに18時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、氷水に注ぎクロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of n-ヘキサン/酢酸エチル 9:1 to 7:3, 12 ml/min, ϕ 50 mm \times 300 mm, charged by dry silica gel method) にて精製する。得られたエステル体に THF (45 ml) および 0.25 M NaOH (18 ml, 4.5 mmol) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、1M HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して2-フルオロ-5-メトキシ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニル酢酸 (1.01 g, 71%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 7.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 357 ($M+1$) $^+$.

[工程 3] トランス-4-[(4S)-フルオロ-1-[2-フルオロ-5-メトキシ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成。



2-フルオロ-5-メトキシ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸(214 mg, 0.6 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (155 mg, 0.6 mmol)、HOBt (154 mg, 1.14 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl (173 mg, 0.9 mmol) を DMF (5 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注いで酸性にし、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(middle pressure Yamazen, クロロホルム, 10 ml/min, ϕ 15 mm \times 300 mm)にて精製する。得られたエステル体にTHF (6 ml) および0.25 M NaOH (3.6 ml, 0.9 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、1 M HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (160 mg, 46%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.10–1.40 (m, 4H), 1.85–2.25 (m, 6H), 3.20 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.42–3.80 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.15 and 4.33 (2m, total 1H), 3.35 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 6.9, 14.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 5.3, 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H).

MS (ESI). m/z 584 ($M+1$) $^+$.

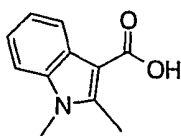
Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$: C, 63.31; H, 6.08; N, 7.14.

Found: C, 63.07; H, 6.10; N, 7.05.

実施例 77

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1,2-ジメチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸の合成

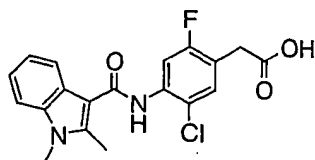


ジイソプロピルアミン (2.83 ml, 20.0 mmol) を THF (35 ml) に溶解し、 -78°C で攪拌下に *n*-ブチル リチウム (12.7 ml, 20.0 mmol, 1.57 M ヘキサン溶液) を加える。反応液を 0°C で 15 分攪拌した後、反応液を再び -78°C に冷却し、攪拌下に 1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (1.75 g, 10.0 mmol) の THF (5 ml) を加える。反応混合液を同温度で 30 分攪拌した後、ヨウ化メチル (3.42 ml, 55.0 mmol) を加え、反応混合液を 30 分かけて室温に戻す。反応液を水に注ぎ、室温で 18 時間攪拌する。反応混合液をエーテルで洗浄。水層に 1M HCl を加えて酸性にし、エーテルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水流分より乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure, linear gradient of chloroform/methanol from 10:0 to 20:1, 20 ml/min, ϕ 50 \times 300 mm) にて精製して 1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (180 mg, 10%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.72 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 7.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 190 ($M+1$)⁺.

[工程 2] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1, 2-ジメチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニル] 酢酸の合成



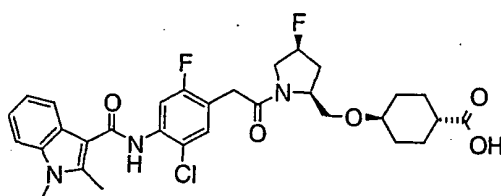
1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (270 mg, 1.43 mmol) を塩化メチレン (8 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に塩化オキザリル (0.19 ml, 2.1 mmol) を加える。反応液をし1時間攪拌後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣を塩化メチレン (6 ml) に溶解し、これをトリエチルアミン (0.56 ml, 4.3 mmol) および (4-アミノ-3-クロロ-6-フルオロフェニル) 酢酸 エチル エステル (331 mg, 1.4 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、0℃で攪拌下に加える。反応混合液をさらに18時間加熱還流。反応混合液にHOBt (触媒量) を加え、さらに48時間加熱還流する反応混合液を冷却後、クロロホルムおよび飽和クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of n-ヘキサン/酢酸エチル 9:1 ~ 7:3, 20 ml/min, ϕ 50 mm \times 150 mm, dry silica gel adsorption method) にて精製する。得られる成績体をTHF (15 ml) に溶解し、0.25 M NaOH (8.6 ml, 2.2 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1M HClに注いで酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1, 2-ジメチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニル] 酢酸 (264 mg, 49%) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 7.21 (m,

2H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 375 ($M+1$)⁺.

[工程 3] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1, 2-ジメチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1, 2-ジメチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニル] 酢酸 (191 mg, 0.51 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (132 mg, 0.51 mmol)、H OBT (131 mg, 0.97 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl salt (147 mg, 0.77 mmol) を DMF (2.5 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of chloroform/methanol from 10:0 to 20:1, 20 ml/min, $\phi 50$ mm \times 150 mm) にて精製する。得られた残渣を THF (5 ml) に溶解し、0.25 M NaOH (3.1 ml, 0.77 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1M HCl に加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (227 mg, 74%) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20-1.40 (m, 6H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.7

2 (s, 3H), 3.20 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.60–4.00 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.12 and 4.35 (2m, total 1H), 5.38 (dd, $J = 35, 55$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.3, 11.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H).

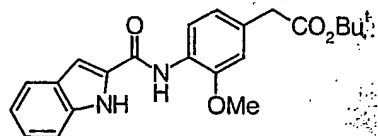
MS (ESI) m/z 603 ($M+1$)⁺;

Anal. Calcd for $C_{31}H_{34}ClF_2N_3O_5 \cdot 0.5H_2O$: C, 60.93; H, 5.77; N, 6.88.

Found: C, 61.12; H, 5.75; N, 6.84.

実施例 78

トランス-4-[1-[[4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸
[工程 1] [4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]酢酸
tert-ブチル エステルの合成

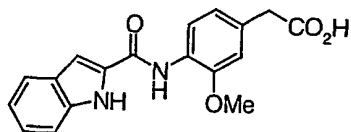


インドール-2-カルボン酸 (1.00 g, 6.21 mmol)、tert-ブチル 4-アミノ -3-メトキシフェニル酢酸 (1.47 g, 6.21 mmol)、HOBt (0.42 g, 3.10 mmol)およびDMAP (0.38 g, 3.10 mmol)をDMF (10 ml)中、EDC HCl (1.43 g, 7.45 mmol)を加え、60℃で16時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より[4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]酢酸 tert-ブチル エステル (1.31 g, 55%)を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 3.51 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.89 (broad s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.00 (broad s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.54 (broad s, 1H), 9.31 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 381 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]酢酸の合成

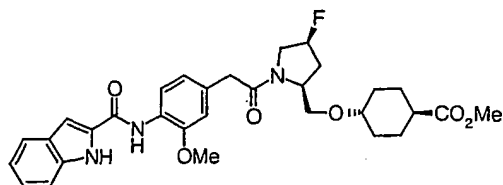


[4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]酢酸 tert-ブチル エステル (1.31 g, 3.44 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、 0°C でTFA (10 ml) を加え、反応混合液を室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して [4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]酢酸 (1.11 g, 99 %) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.72 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 325 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



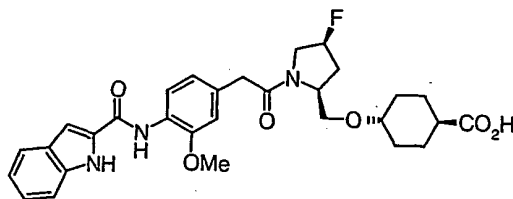
[4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]酢酸 (370 mg, 1.14 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の [工程3]で合成した化合物 (296 mg, 1.14 mmol)、HOBT (31.0 mg, 0.23 mmol)および DMAP (28.0 mg, 0.23 mmol) を DMF (6.0 ml) に溶解し、EDC HCl (284 mg, 1.48 mmol) を加え、室温で21時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より トランス-4-[1-[4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (514 mg, 80 %) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 - 1.33 (m, 2H), 1.39 - 1.56 (m, 2H), 1.97 - 2.50 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.33 and 3.50 (each m, 1H), 3.62 - 3.91 (m, 8H), 3.96 (s, 3H), 4.25 and 4.38 (each m, total 1H), 5.24 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.02 (broad s, 1H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.55 (broad s, 1H), 9.52 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 566 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシ]

シフエニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサ
 サンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]
 アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキササンカルボン
 酸 メチル エステル (514 mg, 0.91 mmol) をTHF (10 ml)に溶解し、0.25N Na
 OH (5.50 ml, 1.36 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1N HCl (5.
 0 ml)に注ぎ、酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物
 (479 mg, 95 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3662, 3415, 3278, 2987, 2942, 2900, 1724, 1702, 1658, 160
 0, 1536, 1486, 1450, 1413 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12 - 1.38 (m, 4H), 1.86 - 2.26 (m, 7H), 3.18 (m,
 1H), 3.43 - 3.91 (m, 9H), 4.15 and 4.32 (each m, total 1H), 5.31 and 5.
 37 (each m, total 1H), 6.83 (m, 1H), 6.94 and 6.97 (each d, $J = 1.5$ Hz,
 total 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d,
 $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.7
 1 and 7.72 (each d, $J = 8.1$ Hz, total 1H), 9.34 (s, 1H), 11.74 (broad s,
 1H), 12.02 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 552 ($M^+ + 1$);

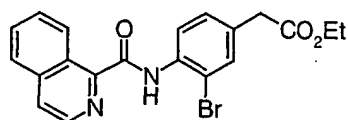
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 64.79; H, 6.25; N, 7.56.

Found: C, 64.77; H, 6.23; N, 7.40.

実施例 79

トランス-4-[1-[[3-ブromo-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸

[工程 1] [3-ブromo-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステルの合成



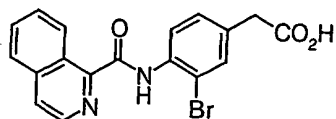
1-イソキノリンカルボン酸 (1.00 g, 5.77 mmol)、4-アミノ-3-ブromoフェニル酢酸 エチル エステル (1.49 g, 5.77 mmol)、HOBt (0.39 g, 2.89 mmol)およびDMAP (0.14 g, 1.15 mmol)をDMF (15 ml)に溶解し、EDC HCl (1.33 g, 6.93 mmol)を加え、60℃で5時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン 酢酸エチル (4 : 1, v/v) 流分より[3-ブromo-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (1.64 g, 69 %)を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.71 (m, 1H), 11.01 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 413 ($M^+ + 1$), 415 ($M^+ + 3$).

[工程 2] [3-ブromo-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢

酸の合成

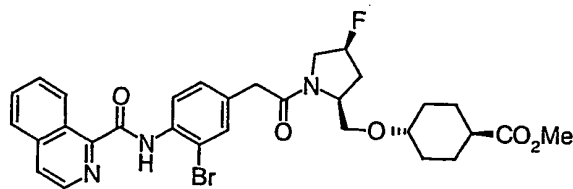


[3-ブロモ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチルエステル (1.64 g, 3.97 mmol) を THF (40 ml) に溶解し、0.25N NaOH (24.0 ml, 5.95 mmol) を加え、室温で8時間攪拌する。反応液を1N HCl (50 ml) に注いで酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [3-ブロモ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (1.50 g, 98 %) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.63 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 9.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.84 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 385 ($M^+ + 1$), 387 ($M^+ + 3$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[3-ブロモ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

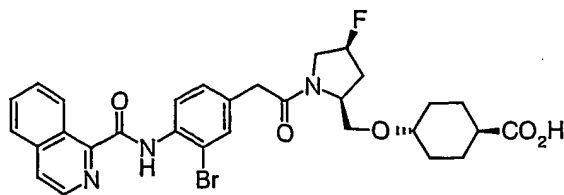


[3-ブromo-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (350 mg, 0.91 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の [工程3]で合成した化合物) (236 mg, 0.91 mmol)、HOBt (25.0 mg, 0.18 mmol)および DMAP (22.0 mg, 0.18 mmol) を DMF (5.0 ml) に溶解し、EDC HCl (226 mg, 1.18 mmol)を加え、室温で22時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分よりトランス-4-[1-[[3-ブromo-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (575 mg, 100 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 - 1.34 (m, 2H), 1.41 - 1.53 (m, 2H), 1.97 - 2.52 (m, 7H), 3.27 (m, 1H), 3.35 and 3.51 (each m, total 1H), 3.60 - 4.03 (m, 8H), 4.22 and 4.39 (each m, total 1H), 5.25 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.59 - 8.64 (m, 2H), 9.71 (m, 1H), 11.00 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 626 ($M^+ + 1$), 628 ($M^+ + 3$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[3-ブromo-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[3-ブromo-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (575 mg, 0.92 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、0.25N NaOH (5.50 ml, 1.36 mmol) を加え、室温で24時間攪拌する。反応液を1N HCl (5.0 ml) に注いで酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (529 mg, 94 %) を淡黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2938, 2857, 1720, 1687, 1596, 1513, 1450 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.14 - 1.42 (m, 4H), 1.86 - 2.27 (m, 7H), 3.17 - 3.92 (m, 7H), 4.15 and 4.34 (each m, total 1H), 5.31 and 5.38 (each m, total 1H), 7.32 (m, 1H), 7.58 and 7.60 (each d, $J = 1.2$ Hz, total 1H), 7.80 (td, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.87 (td, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.23 and 8.24 (each d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 12.00 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 612 ($M^+ + 1$), 614 ($M^+ + 3$);

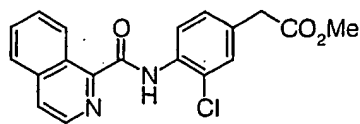
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_5$: C, 58.83; H, 5.10; N, 6.86.

Found: C, 58.85; H, 5.27; N, 6.45.

実施例 80

トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 メチル エステルの合成

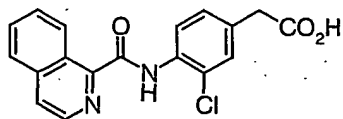


1-イソキノリンカルボン酸 (1.00 g, 5.77 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (1.23 g, 6.16 mmol)、HOBt (0.16 g, 1.15 mmol) および DMAP (0.14 g, 1.15 mmol) を DMF (15 ml) に溶解し、EDC HCl (1.33 g, 6.93 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を水 (40 ml) に注ぐ。析出結晶を減圧濾取、水およびエーテル洗浄後、減圧乾燥して[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 メチル エステル (1.14 g, 56 %) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.62 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.71 (m, 1H), 11.02 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 355 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成



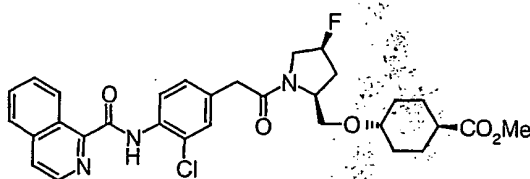
[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 メチル エステル (1.14 g, 3.21 mmol) を THF (33 ml) に溶解し、0.25N NaOH (19.3 ml, 4.82 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を1N HCl (5.0 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [3-クロロ-4-[(1-イソキノ

ノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (1.07 g, 98 %) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.63 (s, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.48 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 341 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



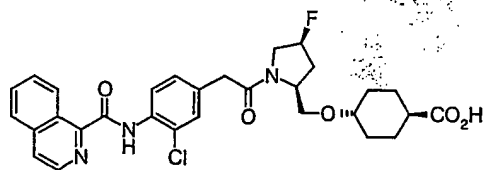
[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (250 mg, 0.73 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の [工程3]で合成した化合物) (190 mg, 0.73 mmol)、HOBt (20.0 mg, 0.15 mmol)およびDMAP (18.0 mg, 0.15 mmol)をDMF (7.5 ml)に溶解し、EDC HCl (211 mg, 1.10 mmol)を加え、室温で19時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)ア

ミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (399 mg, 94 %) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 - 1.30 (m, 2H), 1.44 - 1.50 (m, 2H), 1.98 - 2.48 (m, 7H), 3.27 (m, 1H), 3.35 and 3.52 (each m, total 1H), 3.60 - 3.93 (m, 8H, including each singlet, total 3H, at δ : 3.65 and 3.67), 4.23 and 4.39 (each m, total 1H), 5.26 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.64 (m, 1H); 9.71 (m, 1H), 11.02 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 582 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (399 mg, 0.69 mmol) を THF (7.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (4.11 ml, 1.03 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1N HCl (1.1 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して 標題物 (347 mg, 89 %) を黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2935, 2861, 1716, 1596, 1527, 1442 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.13 - 1.41 (m, 4H), 1.85 - 2.25 (m, 7H), 3.17 -

3.89 (m, 7H), 4.14 and 4.34 (each m, total 1H), 5.32 and 5.39 (each m, total 1H), 7.28 (m, 1H), 7.44 and 7.45 (m, total 1H), 7.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 12.02 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 568 ($M^+ + 1$);

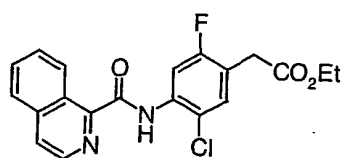
Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClFN_3O_5$: C, 63.43; H, 5.50; N, 7.40.

Found: C, 63.40; H, 5.62; N, 7.40.

実施例 81

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステルの合成



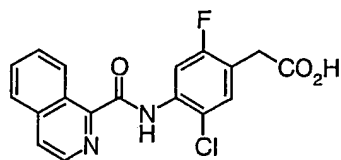
1-イソキノリンカルボン酸 (375 mg, 2.17 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 エチル エステル (501 mg, 2.17 mmol) およびトリエチルアミン (1.32 ml, 9.53 mmol) を塩化メチレン (15 ml) 中、ジフェニルフォスフィニッククロリド (0.99 ml, 5.19 mmol) を加え、室温で24時間攪拌する。反応液に水を加え、有機層を分配。塩化メチレン層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1, v/v) 流分より[5-クロロ-2-

フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (690 mg, 82 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.57 - 8.60 (m, 2H), 9.68 (m, 1H), 11.11 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 387 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成



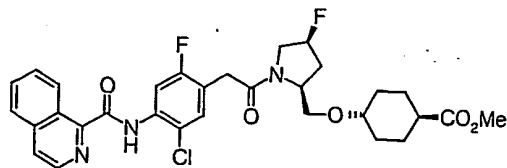
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (690 mg, 1.78 mmol) を THF (18 ml) に溶解し、0.25N NaOH (10.7 ml, 2.68 mmol) を加え、室温で7時間攪拌する。反応液を1N HCl (3.0 ml) に注ぐ。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (583 mg, 91 %) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.66 (s, 2H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.98 (broad s, 1H), 12.59 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 359 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]メトキ

シ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

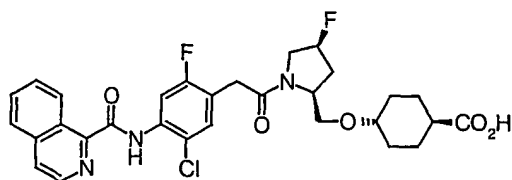


[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (200 mg, 0.56 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の [工程3]で合成した化合物) (145 mg, 0.56 mmol)、HOBt (15.0 mg, 0.11 mmol)およびDMAP (14.0 mg, 0.11 mmol)をDMF (5.5 ml)に溶解し、EDC HCl (160 mg, 0.84 mmol)を加え、室温で21時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (341 mg, 100 %)を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 - 1.33 (m, 2H), 1.40 - 1.54 (m, 2H), 1.97 - 2.54 (m, 7H), 3.28 (m, 1H), 3.36 and 3.53 (each m, total 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H), 3.66 - 4.03 (m, 5H), 4.31 and 4.37 (each m, total 1H), 5.27 and 5.29 (each m, total 1H), 7.41 and 7.43 (each d, $J = 7.3$ Hz, total 1H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.54 and 8.58 (each d, $J = 9.7$ Hz, total 1H), 8.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.68 (m, 1H), 11.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 600 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (341 mg, 0.57 mmol) に THF (5.8 ml) および 0.25N NaOH (3.40 ml, 0.85 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を1N HCl (1.0 ml)に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (291 mg, 87 %) を黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3282, 2940, 2863, 1722, 1693, 1650, 1619, 1581, 1517 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 - 1.41 (m, 4H), 1.86 - 2.33 (m, 7H), 3.17 - 4.00 (m, 7H), 4.13 and 4.36 (each m, total 1H), 5.32 and 5.41 (each m, total 1H), 7.49 and 7.53 (each d, $J = 7.3$ Hz, total 1H), 7.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.18 - 8.23 (m, 2H), 8.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 10.95 (m, 1H), 12.02 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 586 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 61.02; H, 5.21; N, 7.12.

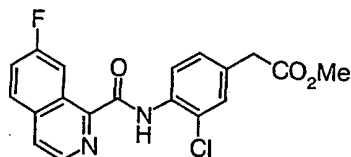
Found: C, 61.01; H, 5.17; N, 7.00.

実施例 82

トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミ

ノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 メチル エステルの合成

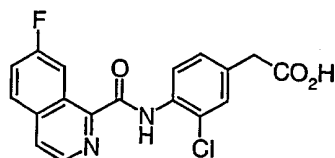


7-フルオロ-1-イソキノリンカルボン酸 (250 mg, 1.31 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (262 mg, 1.31 mmol)、HOBt (触媒量) および DMAP (192 mg, 1.57 mmol) を DMF (5 ml) に溶解し、EDC HCl (290 mg, 6.93 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を水 (20 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、エーテル洗浄後、減圧乾燥して [3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 メチル エステル (250 mg, 51 %) を無色結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.62 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.25 9.45 (series of m, 9H).

MS (ESI) m/z 323 (M⁺+1).

[工程 2] [3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成

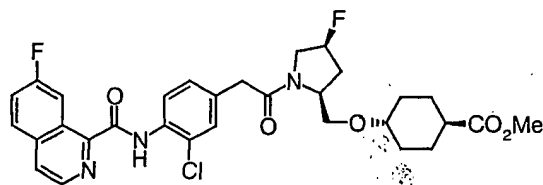


[3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢

酸 メチル エステル (100 mg, 0.27 mmol) を THF (5 ml) 中、0.25N NaOH (4 ml, 4.82 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1N HCl (2.0 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (75 mg, 78 %) を無色固形物として得た。

MS (ESI) m/z 359 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



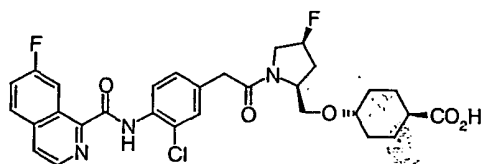
[3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (57 mg, 0.159 mmol)、トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の [工程3]で合成した化合物) (42 mg, 0.159 mmol)、HOBt (触媒量)および DMAP (24 mg, 0.191 mmol) を DMF (5 ml) に懸濁し、EDC HCl (37 mg, 0.191 mmol)を加え、室温で20時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分よりトランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (105 mg, 100 %) を無色アモルファスとし

て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 - 1.31 (m, 2H), 1.44 - 1.51 (m, 2H), 1.98 - 2.49 (m, 7H), 3.27 (m, 1H), 3.35 and 3.52 (each m, total 1H), 3.60 - 3.93 (m, 8H), 4.23 and 4.39 (each m, total 1H), 5.26 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.90 and 7.92 (each m, 2H), 8.59 and 8.63 (each m, 2H), 9.46 (m, 1H), 11.01 (br d, 1H).

MS (ESI) m/z 560 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(7-フルオロ-1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (95 mg, 0.15 mmol) を THF (5 ml) 中、0.25N NaOH (1.9 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1N HCl (2 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して 標題物 (65 mg, 71 %) を無色結晶性粉末として得た。

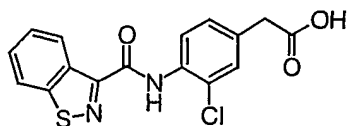
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 - 1.40 (m, 4H), 1.80 - 2.30 (m, 7H), 3.15 - 3.90 (m, 7H), 4.10 and 4.35 (each m, total 1H), 5.30 and 5.40 (each m, total 1H), 7.25 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.45 (m, 1H), 11.01 (br d, 1H).

MS (ESI) m/z 586 ($M^+ + 1$).

実施例 83

トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 3-クロロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸の合成



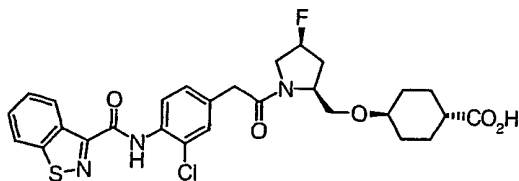
4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (50 mg, 0.25 mmol)、3-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸 (45 mg, 0.25 mmol)、HOBt (64 mg, 0.475 mmol)、EDC (72 mg, 0.38 mmol) および DMAP (触媒量) を DMF (2 ml) に溶解し、8時間攪拌する。反応液1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣に THF/メタノール (4 ml, 3:1) および 1M NaOH (1 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に 1 M HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して 3-クロロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (80 mg, 92%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.62 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 10.27 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 347 ($M+1$) $^+$.

[工程 2] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチ

アゾリルカルボニル) アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



3-クロロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (80 mg, 0.23 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (60 mg, 0.23 mmol)、HOBt (59 mg, 0.44 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl (66 mg, 0.35 mmol) を DMF (1.2 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣に THF (2.1 ml) および 0.25 M NaOH (1.26 ml, 0.32 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、これに1M HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥。得られた粗結晶をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して標題物 (85 mg, 64%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.10-1.40 (m, 6H), 1.82-2.20 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.50-4.40 (m, 6H), 5.36 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 4.9, 8.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 10.27 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 575 ($M+1$) $^+$.

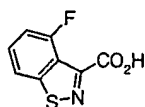
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 58.58; H, 5.13; N, 7.02.

Found: C, 58.58; H, 5.13; N, 7.02.

実施例 84

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 4-フルオロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸の合成



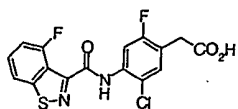
3-フルオロベンゼンチオール (5.0 g, 39.0 mmol) を塩化メチレン (200 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に塩化オキザリル (3.57 ml, 41.0 mmol) およびトリエチルアミン (5.71 ml, 41.0 mmol) を加える。反応液を室温で24時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を塩化メチレン (100 ml) に懸濁し、0℃で冷却後に塩化アルミニウム (7.8 g, 58.5 mmol) を加えた後、反応混合液を室温で4時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣に濃アンモニア水 (28 %, 50 ml) および過酸化水素水 (3 % in water, 50 ml) を加えて室温で24時間攪拌する。析出結晶を濾取し、これにTHF (100 ml) および0.25 M NaOH (60 ml, 15 mmol) を加えて24時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、1M HCl に注いで反応混合液を減圧下に濃縮乾固する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure chromatography system Yamazen, C-18 column, linear gradient of H₂O (0.1% HCOOH) and メタノール (0.1% HCOOC) from 10% to 90%, 10 ml/min) にて精製して 4-フルオロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸 (590 mg, 8%) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.51 (dt, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.5,

8.8 Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 5.1, 9.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 198 ($M+1$)⁺.

[工程 2] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成

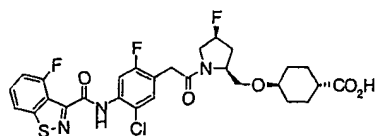


4-フルオロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸 (240 mg, 1.22 mmol)、4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル酢酸 エチル エステル (282 mg, 1.22 mmol)、HOBt (313 mg, 2.32 mmol)、EDC HCl (351 mg, 1.83 mmol) および DMAP (触媒量) を DMF (10 ml) に溶解し、室温で4日間攪拌する。反応液を 1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure chromatography system from Yamazen, クロロホルム, 8 ml/min, $\phi 15$ mm \times 300 mm) にて精製した。得られたエステル体に THF (12 ml) および 0.25 M NaOH (7.32 ml, 1.83 mmol) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を 1 M HCl 注いで酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (105 mg, 22%) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.34 (dt, $J = 2.2, 9.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 2.2, 8.3$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 9.00 (dd, $J = 5.1, 9.0$ Hz, 1H), 9.92 (s, 1H).

[工程 3] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フ

ルオロ-3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (105 mg, 0.27 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (71 mg, 0.27 mmol)、HOBt (70 mg, 0.52 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl salt (79 mg, 0.41 mmol) をDMF (3 ml)に溶解し、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製して粗エステル体を得た。本エステル体にTHF (3.0 ml) および 0.25 M NaOH (1.6 ml, 0.4 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1M HCl に注ぎ、析出結晶を減圧濾取。粗結晶をC-18 を用いるクロマトグラフィー (middle pressure chromatography, linear gradient 水/メタノール, 10%-90%) で精製して標題物 (69 mg, 41%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.50-4.00 (m, 6H), 4.05 and 4.20 (2m, total 1H), 5.40 (m, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.93 (m, 1H), 8.25 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 5.6, 9.2$ Hz, 1H), 10.30 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 611 ($M+1$) $^+$.

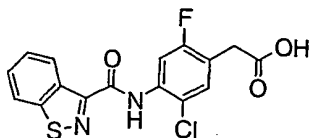
Anal. Calcd for $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_5 \cdot 1.0 H_2O$: C, 53.55; H, 4.65; N, 6.69.

Found: C, 53.3; H, 4.35; N, 6.68.

実施例 85

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成



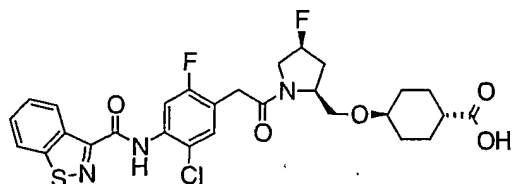
(4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸 メチル エステル (753 mg, 3.25 mmol), ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸 (583 mg, 3.25 mmol), HOBt (834 mg, 6.18 mmol), EDC HCl (934 mg, 4.88 mmol) および DMAP (触媒量) を DMF (16 ml) に溶解し、反応液を80℃で10時間攪拌する。反応液を冷却後、1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(middle pressure, n-ヘキサン/酢酸エチル 9:1, 15 ml/min, ϕ 50 × 300 mm)にて精製し、[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステルを得た。これをTHF/メタノール (4 ml, 3:1) に溶解し、1M NaOH (1 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して1M HCl に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フ

エニル]酢酸 (354 mg, 30%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.68 (s, 2H), 7.65 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 10.30 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 365 ($M+1$) $^+$.

[工程 2] トランス-4-〔1-〔5-クロロ-2-フルオロ-4-〔(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル〕-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ〕シクロヘキサンカルボン酸の合成



[5-クロロ-2-フルオロ-4-〔(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (80 mg, 0.23 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (60 mg, 0.23 mmol)、HOBt (59 mg, 0.44 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl (66 mg, 0.35 mmol) を DMF (1.2 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をTHF (2.1 ml) に溶解し、0.25 M NaOH (1.26 ml, 0.32 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、1M HCl を加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して得られる粗結晶をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して標題物 (85 mg, 64%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.40 (m, 6H), 1.82-2.20 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.50-4.40 (m, 6H), 5.36 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 4.9, 8.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 10.27 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 575 ($M+1$) $^+$;

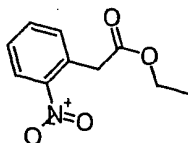
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 58.58; H, 5.13; N, 7.02.

Found: C, 58.58; H, 5.13; N, 7.02.

実施例 86

トランス-4-[1-[4-[(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] (2-ニトロフェニル) 酢酸 エチル エステルの合成

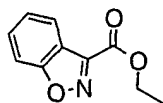


(2-ニトロフェニル) 酢酸 (18.5 g, 0.102 mmol) をエタノール (250 ml) に溶解し、濃 H_2SO_4 (0.1 ml) を加え、24時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、この溶液を飽和重曹水溶液および飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して (2-ニトロフェニル) 酢酸 エチル エステル (17.4 g, 82%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (dt, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J = 1.5, 7.6$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 1.2, 8.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 208 ($M-1$) $^+$.

[工程 2] ベンゾ[d]イソキサゾール-3-カルボン酸 エチル エステルの合成

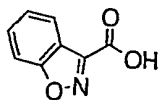


2-ニトロフェニル) 酢酸 エチル エステル (12.3 g, 58.6 mmol) および硝酸 イソアミル エステル (8.92 g, 76.1 mmol) をエタノール (100 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (19.9 ml, 58.6 mmol, 20% in エタノール溶液) を加え、50℃で1.5時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、1M HCl (30 ml) を加えて中和後、エーテルにて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣にクロロホルム/n-ヘキサンを加えて結晶化させ、これを減圧下に18時間乾燥する。得られた結晶を1,2-ジメトキシエタン (100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (2.81 g, 70.3 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液を徐々に加える。反応混合液を150℃で8時間攪拌する。反応液を冷却下に飽和重曹水溶液に注ぎ、エーテルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure chromatography system Yamazen, n-ヘキサン/酢酸エチル 9:1, 20 ml/min, ϕ 80 × 300) にて精製してベンゾ[d]イソキサゾール-3-カルボン酸 エチル エステル (5.75 g, 51%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.50 (m, 3H), 4.56 (m, 2H), 7.45 (dt, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.62 (dt, $J = 1.2, 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (dt, $J = 1.0, 8.5$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 192 ($M+1$) $^+$.

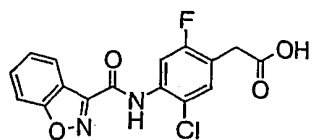
[工程 3] ベンゾ[d]イソキサゾール-3-カルボン酸の合成



ベンゾ〔d〕イソキサゾール-3-カルボン酸 エチル エステル (2.0 g, 1.05 mmol) に 50 ml の 70% H_2SO_4 を加え、80℃で4時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、エーテルにて抽出する。抽出液無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してベンゾ〔d〕イソキサゾール-3-カルボン酸 (980 mg, 57%) を無色固形物として得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.53 (dt, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 1.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 1.0, 8.5$ Hz, 1H), 8.10 (dt, $J = 1.0, 8.1$ Hz, 1H).

[工程 4] 4-[(ベンゾ〔d〕イソキサゾール-3-カルボニル) アミノ] -5-クロロ-2-フルオロフェニル酢酸の合成



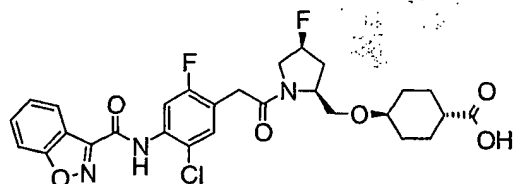
ベンゾ〔d〕イソキサゾール-3-カルボン酸 (475 mg, 2.91 mmol)、4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル酢酸 エチル エステル (675 mg, 2.91 mmol)、HOBt (747 mg, 5.53 mmol)、EDC HCl (837 mg, 4.37 mmol) および DMAP (触媒量) を DMF (15 ml) に溶解し、室温で24時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure chromatography system from Yamazen,

クロロホルム, 8 ml/min, $\phi 15 \text{ mm} \times 300 \text{ mm}$)にて精製する。得られたエステル体にTHF (30 ml)および 0.25 M NaOH (17.5 ml, 4.37 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1M HClに注ぎ酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して4-[(ベンゾ[d]イソキサゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロフェニル酢酸 (100 mg, 10%)を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.66 (s, 2H), 7.58 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 10.61 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H).

MS (ESI) m/z 349 ($M+1$) $^+$.

[工程 5] トランス-4-[1-[4-[(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成]



4-[(ベンゾ[d]イソキサゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロフェニル酢酸(100 mg, 0.29 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (74 mg, 0.29 mmol)、HOBt (74 mg, 0.55 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl salt (83 mg, 0.43 mmol) を DMF (3 ml)に溶解し、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HClに注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧

下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製する。得られたエステル体にTHF (3.0 ml) および 0.25 M NaOH (1.7 ml, 0.43 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、1M HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して (100 mg, 61%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05-1.50 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 3.50-4.00 (m, 6H), 4.05 and 4.08 (2m, total 1H), 5.40 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 10.65 (br, 1H), 12.05 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 576 ($M+1$) $^+$.

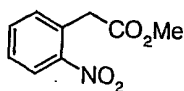
Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_6$: C, 58.39; H, 4.90; N, 7.30.

Found: C, 58.19; H, 4.87; N, 7.18.

実施例 87

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] (2-ニトロフェニル)酢酸 メチル エステルの合成

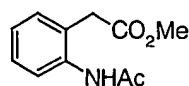


(2-ニトロフェニル)酢酸 (25.0 g, 0.14 mol) にメタノール (100 ml) および 濃硫酸 (3.0 ml) を加え、10時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧で溶媒を留去する。残渣をクロロホルムに溶解し、これを飽和重曹水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1, v/v)

v) 流分より(2-ニトロフェニル)酢酸 メチル エステル (26.6 g, 97 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.72 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H).

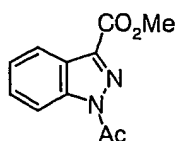
[工程 2] (2-アセタミドフェニル)酢酸 メチル エステルの合成



(2-ニトロフェニル)酢酸 メチル エステル (26.6 g, 0.14 mol) および無水酢酸 (51.5 ml, 0.55 mol) をトルエン (150 ml) 中、10 % Pd/C (53.2 % wet, 4.5 g) の存在下に15時間接触水素化を行う。反応混合液をろ過にて触媒をろ去、トルエン洗浄し、濾液を減圧で溶媒を留去する。残渣にn-ヘキサンおよびイソプロピル エーテルを加えて結晶化させる。得られた結晶を濾取、n-ヘキサン洗浄、減圧乾燥して (2-アセタミドフェニル)酢酸 メチル エステル (24.3 g, 84 %) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.68 (broad s, 1H).

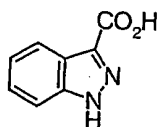
[工程 3] 1-アセチルインドゾール-3-カルボン酸 メチル エステルの合成



(2-アセタミドフェニル)酢酸 メチル エステル (24.3 g, 0.12 mol) および無水酢酸 (24.3 ml, 0.26 mmol) を酢酸 (60 ml) に溶解し、90℃で攪拌下に亜硝酸 tert-ブチル エステル (90 % 純度、18.6 ml, 0.14 mol) を20分をかけて滴下する。滴下終了後、反応混合液を90℃でさらに1時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、水 (500 ml) に注ぎ、1時間攪拌する。析出結晶を減圧濾取してクロロホルムに溶解する。クロロホルム溶液を飽和重曹水溶液および飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒留去して1-アセチルインダゾール-3-カルボン酸 メチル エステル (22.3 g, 85 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H).

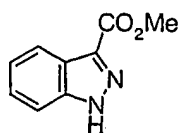
[工程 4] インダゾール-3-カルボン酸の合成



1-アセチルインダゾール-3-カルボン酸 メチル エステル (22.3 g, 0.10 mol) に水酸化ナトリウム (8.18 g, 0.20 mol) および水 (640 ml) を加え、60から70℃で6.5時間攪拌する。反応混合液を濃HCl (30 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥してインダゾール-3-カルボン酸 (17.6 g, 100 %) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.29 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 12.96 (broad s, 1H), 13.77 (broad s, 1H).

[工程 5] インダゾール-3-カルボン酸 メチル エステルの合成

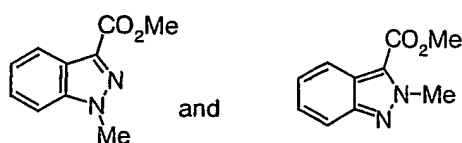


インダゾール-3-カルボン酸 (5.00 g, 30.8 mmol) をTHF (200 ml) およびメタノール (15 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に(トリメチルシリル)ジアゾメタン (2.0 M の n-ヘキサン溶液、20 ml, 40.1 mmol) を加える。反応混合液をさらに室温で3時間攪拌した後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣んにn-ヘキサンを加えて結晶化させ、これを濾取、減圧乾燥してインダゾール-3-カルボン酸メチル エステル (3.71 g, 68 %) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.07 (s, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 11.83 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 177 (M⁺+1).

[工程 6] 1-メチルインダゾール-3-カルボン酸 メチル エステル、および2-メチルインダゾール-3-カルボン酸 メチル エステルの合成



インダゾール-3-カルボン酸 メチル エステル (3.71 g, 21.1 mmol) を DMF (40 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60 % 油性、1.01 g, 25.3 mmol) を徐々に加える。反応混合液を同温度で30分攪拌後、ヨウ化メチル (1.57 ml, 25.3 mmol) を加え、反応混合液をさらに同温度で30分攪拌する。反応液に飽和 塩化アンモニウム 水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。

得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1, v/v) 流分より2-メチルインダゾール-3-カルボン酸メチル エステル (1.62 g, 26 %) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.03 (s, 3H), 4.52 (s, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

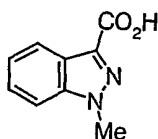
MS (ESI) m/z 191 ($M^+ + 1$).

さらに、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より1-メチルインダゾール-3-カルボン酸メチル エステル (4.52 g, 73 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.04 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 191 ($M^+ + 1$).

[工程 7] 1-メチルインダゾール-3-カルボン酸の合成

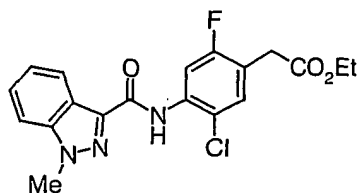


1-メチルインダゾール-3-カルボン酸メチル エステル (4.49 g, 23.6 mmol) をTHF (250 ml) に溶解し、0.25N NaOH (145 ml, 35.4 mmol) を加え、室温で24時間攪拌する。反応液を減圧で溶媒を留去する。残渣に1N HCl (145 ml) を加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して1-メチルインダゾール-3-カルボン酸 (2.81 g, 68 %) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.15 (s, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 12.96 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 177 ($M^+ + 1$).

[工程 8] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステルの合成

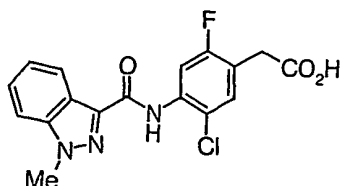


1-メチルインダゾール-3-カルボン酸 (1.00 g, 5.68 mmol) および DMF (44.0 μ l, 0.57 mmol) を、ベンゼン (30 ml) 中、室温攪拌下に塩化オキザリル (0.54 ml, 6.24 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌する。反応液に、別に調製した [4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 エチル エステル (1.31 g, 5.68 mmol) およびトリエチルアミン (4.74 ml, 34.0 mmol) のベンゼン (5.0 ml) 溶液を加える。反応混合液をさらに4時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルにて希釈する。これを、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1, v/v) 流分より [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (1.40 g, 63 %) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 8.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 9.50 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 390 ($\text{M}^+ + 1$).

[工程 9] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成

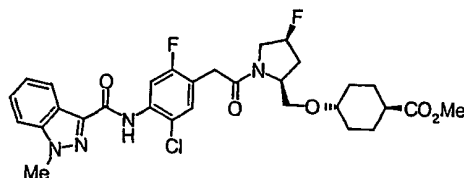


[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (1.40 g, 3.59 mmol) に THF (36 ml) および 0.2 5N NaOH (21.5 ml, 5.39 mmol) を加え、室温で6時間攪拌する。反応液を1N HCl (6.0 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (1.23 g, 95 %) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.65 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 12.58 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 362 (M⁺+1).

[工程 10] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



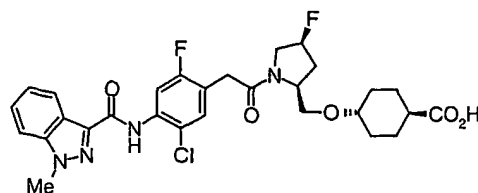
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェ

ニル]酢酸(200 mg, 0.55 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の[工程3]で合成した化合物) (143 mg, 0.55 mmol)、HOBt (15.0 mg, 0.11 mmol)およびD MAP (14.0 mg, 0.11 mmol) にDMF (5.0 ml) および EDC HCl (159 mg, 0.83 mmol)を加え、室温で6時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (332 mg, 100 %) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 - 1.33 (m, 2H), 1.40 - 1.53 (m, 2H), 1.98 - 2.53 (m, 7H), 3.26 - 4.14 (m, 10H), 4.17 (s, 3H), 4.31 and 4.38 (each m, total 1H), 5.26 and 5.31 (each m, total 1H), 7.29 - 7.53 (m, 4H), 8.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 9.50 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 604 ($M^+ + 1$).

[工程 11] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボ

ニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (332 mg, 0.55 mmol) に THF (5.5 ml) および 0.25N NaOH (3.30 ml, 0.82 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1N HCl (1.1 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (300 mg, 93 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3363, 2938, 2863, 1725, 1687, 1648, 1621, 1585, 1525, 1481 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.18 - 1.38 (m, 4H), 1.86 - 2.33 (m, 7H), 3.18 - 3.99 (m, 7H), 4.13 and 4.35 (each m, total 1H), 4.22 (s, 3H), 5.33 and 5.42 (each m, total 1H), 7.37 (m, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 and 8.10 (each d, J = 11.4 Hz, total 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.71 (broad s, 1H), 12.06 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 589 ($M^+ + 1$);

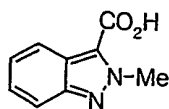
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 58.68; H, 5.35; N, 9.44.

Found: C, 58.46; H, 5.31; N, 9.25.

実施例 88

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 2-メチルインダゾール-3-カルボン酸の合成



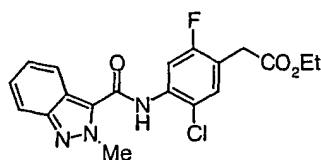
2-メチルインダゾール-3-カルボン酸 メチル エステル (1.59 g, 8.36 mmol) に THF (85 ml) および 0.25N NaOH (50 ml, 12.5 mmol) を加え、室温で24時

間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に水を加え、さらに1N HCl (50 ml)を加える。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して2-メチルインダゾール-3-カルボン酸 (1.34 g, 91 %) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.43 (s, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 13.59 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 177 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステルの合成



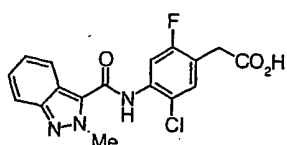
2-メチルインダゾール-3-カルボン酸 (650 mg, 3.69 mmol) および DMF (29.0 μ l, 0.37 mmol) にベンゼン (20 ml) を加え、室温攪拌下に塩化オキザリル (0.39 ml, 4.43 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応液を室温でさらに1時間攪拌する。反応液に、別に調製した [4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 エチル エステル (855 mg, 3.69 mmol) およびトリエチルアミン (3.09 ml, 22.1 mmol) のベンゼン (3.0 ml) 溶液を滴下する。反応混合液をさらに16時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈する。これを、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、 n -ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1, v/v) 流分より [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (390 mg, 27 %) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.20 (q, J =

7.1 Hz, 2H), 4.55 (s, 3H), 7.35 - 7.42 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 8.54 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 390 ($M^+ + 1$).

[工程 3] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成

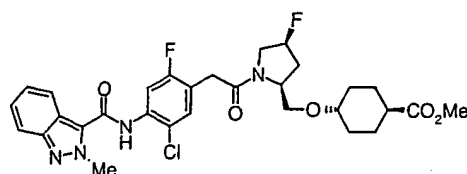


[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (390 mg, 1.00 mmol) に THF (10 ml) および 0.25N NaOH (6.00 ml, 1.50 mmol) を加え、室温で16時間攪拌する。反応液を1N HCl (1.5 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (1.23 g, 95 %) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.68 (s, 2H), 4.39 (s, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 10.25 (broad s, 1H), 12.62 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 362 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

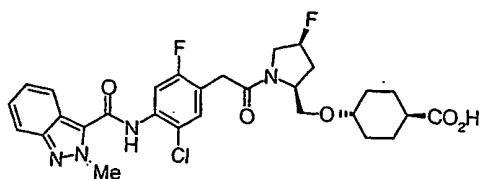


[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (200 mg, 0.55 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (143 mg, 0.55 mmol)、HOBt (15.0 mg, 0.11 mmol) および DMAP (14.0 mg, 0.11 mmol) に DMF (5.0 ml) および EDC HCl (159 mg, 0.83 mmol) を加え、室温で6時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (313 mg, 94 %) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 - 1.29 (m, 2H), 1.32 - 1.58 (m, 2H), 1.97 - 2.54 (m, 7H), 3.23 - 4.02 (m, 10H), 4.31 and 4.38 (each m, total 1H), 4.54 (s, 3H), 5.27 and 5.32 (each m, total 1H), 7.31 - 7.47 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.54 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 604 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(2-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (313 mg, 0.52 mmol) に THF (5.0 ml) および 0.25N NaOH (3.11 ml, 0.78 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液に1N HCl (0.85 ml)を加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (253 mg, 83 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3409, 2942, 2861, 1725, 1681, 1646, 1621, 1587, 1521, 1454 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.16 - 1.42 (m, 4H), 1.86 - 2.33 (m, 7H), 3.19 - 4.36 (m, 8H), 4.39 (s, 3H), 5.33 and 5.42 (each m, total 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.49 and 7.51 (each d, $J = 7.1$ Hz, total 1H), 7.74 - 7.77 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 10.27 (broad s, 1H), 12.03 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 589 ($M^+ + 1$);

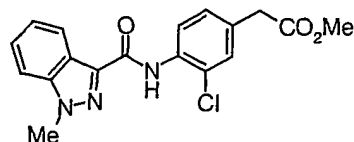
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 58.68; H, 5.35; N, 9.44.

Found: C, 58.68; H, 5.38; N, 9.32.

実施例 89

トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 メチル エステルの合成

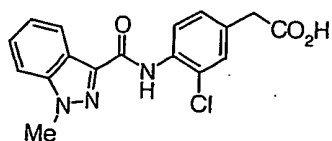


1-メチルインダゾール-3-カルボン酸 (600 mg, 3.41 mmol) および DMF (27.0 μ l, 0.34 mmol) に塩化メチレン (20 ml) を加え、室温攪拌下に塩化オキザリル (0.36 ml, 4.09 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応液をさらに室温で50分攪拌後、減圧で溶媒を留去する。残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、これを4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 メチル エステル (680 mg, 3.41 mmol) およびトリエチルアミン (1.42 ml, 10.2 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、室温攪拌下で加える。反応混合液を室温で7時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、水を加えクロロホルム抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1, v/v) 流分より [3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 メチル エステル (1.08 g, 89 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.61 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 7.24 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.47 (broad s, 1H).

MS (LCMS) m/z 358 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成

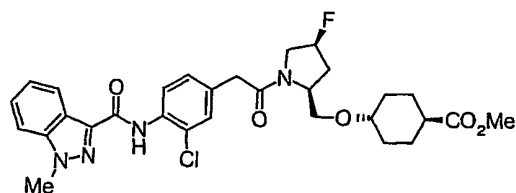


[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸
メチル エステル (1.08 g, 3.02 mmol) にTHF (30 ml) および 0.25N NaOH (1
8.1 ml, 4.53 mmol) を加え、室温で16時間攪拌する。反応液を1N HCl (5.0 ml)
に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [3-クロロ-4-[(1-メチル-
3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (0.99 g, 95 %) を褐色固形物
として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.62 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.28 (dd, J = 8.3, 1.7
Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.80 (d,
J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.
69 (s, 1H), 12.49 (broad s, 1H).

MS (LCMS) m/z 344 (M⁺+1).

[工程 3] トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニ
ル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シ
クロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



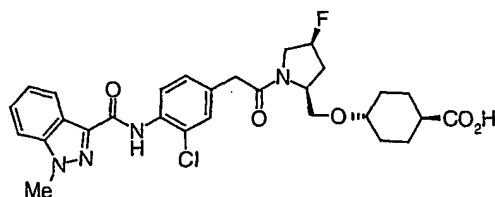
[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸
(250 mg, 0.73 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキ

シ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (189 mg, 0.73 mmol)、HOBt (20.0 mg, 0.15 mmol)および DMAP (18.0 mg, 0.15 mmol) にDMF (5.0 ml) および EDC HCl (209 mg, 1.09 mmol)を加え、室温で17時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 2, v/v) 流分より トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (414 mg, 97 %) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 - 1.29 (m, 2H), 1.33 - 1.53 (m, 2H), 1.97 - 2.50 (m, 7H), 3.24 - 4.09 (m, 10H), 4.15 (s, 3H), 4.21 and 4.37 (each m, total 1H), 5.25 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 8.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.57 and 8.59 (each d, $J = 7.3$ Hz, total 1H), 9.44 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 586 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]

フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (414 mg, 0.71 mmol) にTHF (7.0 ml) および 0.25N NaOH (4.25 ml, 1.06 mmol) を加え、室温で20時間攪拌する。反応液に1 N HCl (1.5 ml)を加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (353 mg, 87 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3376, 2937, 2859, 1720, 1685, 1600, 1521, 1484 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.14 - 1.41 (m, 4H), 1.85 - 1.99 (m, 4H), 2.08 - 2.26 (m, 3H), 3.16 - 3.88 (m, 7H), 4.14 and 4.34 (each m, total 1H), 4.21 (s, 3H), 5.32 and 5.39 (each m, total 1H), 7.24 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (d J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 12.06 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 572 ($\text{M}^+ + 1$);

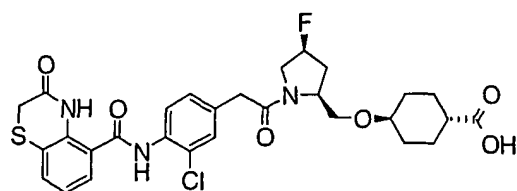
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClFN}_5\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 60.52; H, 5.69; N, 9.73.

Found: C, 60.57; H, 5.64; N, 9.50.

実施例 90

トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-5-イル-カルボニル) アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[3-クロロ-4-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジン-5-イル-カルボニル) アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[(4-アミノ-3-クロロフェニル) アセチル]- (4S)-フルオロ- (2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (500 μ L of 1.0 M DMF 溶液, 0.50 mmol)、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-5-カルボン酸 (105 mg, 0.5 mmol)、HOBt (0.95 ml of 1.0M DMF 溶液, 0.95 mmol)、EDC HCl (1.5 ml of 0.5M DMF/塩化メチレン溶液, 0.75 mmol) および DMAP (触媒量) の混合物をスクリュウ管中、室温で18時間攪拌する。反応液をクロロホルム (3ml) で希釈し、これを酸性のヒドロマトリクスで充填されたフィットシリンジに注ぐ。シリンジをクロロホルムで洗浄、溶媒を留去して残渣にTHF/メタノール (4 ml, 3:1) および1M NaOH を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を留去し、残渣を高速液体クロマトグラフィー (ARW system) で精製して標題物 (15 mg, 5%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.40 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.12 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.65-3.90 (m, 4H), 4.11 and 4.32 (2m, total 1H), 5.32 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 605 ($M+1$) $^+$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 55.99; H, 5.35; N, 6.75.

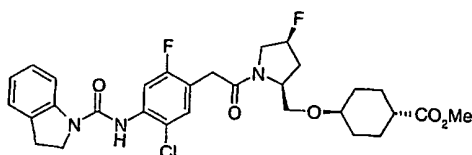
Found: C, 55.85; H, 5.12; N, 6.51.

実施例 91

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[1-(インドリニ

ル) カルボニルアミノ] フェニルアセチル] - (4 S) - フルオロ - (2 S) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 :

[工程 1] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[1-(インドリニル) カルボニルアミノ] フェニルアセチル] - (4 S) - フルオロ - (2 S) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



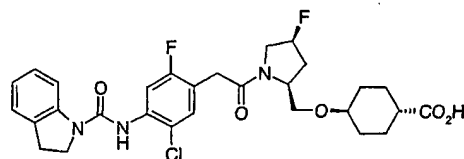
トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (233 mg, 0.90 mmol)、5-クロロ-2-フルオロ-4-[1-インドリニルカルボニルアミノ]フェニル酢酸 (314 mg, 0.90 mmol) および EDC-HCl (190 mg, 0.99 mmol) に DMF (10 ml) および HOBt (24 mg, 0.18 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル/ヘキサン (4/1) 流分より トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[1-(インドリニル) カルボニルアミノ] フェニルアセチル] - (4 S) - フルオロ - (2 S) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (421 mg, 79%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃), mixture of rotamers, δ : 1.15-1.30 (m, 2 H), 1.39-1.42 (m, 2 H), 1.96-2.15 (m, 5 H), 2.21-2.53 (series of m, 2 H), 3.20-3.37 (m, overlap, 1 H), 3.26 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.50-3.60 (m, 2 H), 3.64-

4.00 (series of m, overlap, 4 H), 3.64 and 3.66 (s, total 3 H), 4.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.27-4.40 (m, 1 H), 5.18-5.36 (m, 1 H), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.17-7.23 (m, 3 H), 7.35 (dd, $J = 7.2, 4.0$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.22 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 590 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[1-(インドリニル)カルボニルアミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[1-(インドリニル)カルボニルアミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (394 mg, 0.67 mmol) に メタノール-THF (1 : 1, 20 ml) および 0.25 N NaOH (13.4 ml, 3.34 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液に1 N HClを加えて酸性にした後、クロロホルム/メタノール (10/1, v/v) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (10/1) 流分より標題物 (419 mg, 100 %) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.20-1.33 (m, 2 H), 1.41-1.54 (m, 2 H), 2.50-2.55 (series of m, 8 H), 3.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.33-4.38 (series of m, 7 H), 4.14 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.99 (t, $J = 7.6$ Hz,

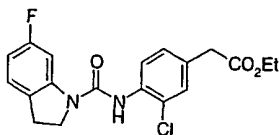
1 H), 7.19-7.24 (m, 3 H), 7.34-7.37 (m, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.22 (t, $J = 11.6$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 576 ($M^+ + 1$).

実施例 92

トランス-4-[3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリニル)カルボニルアミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

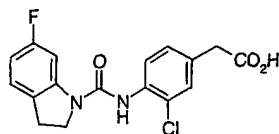
[工程 1] 3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリニル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸 エチル エステルの合成



4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 エチル エステル (520 mg, 2.43 mmol) を THF (50 ml) に溶解し、室温攪拌下にトリフォスゲン (240 mg, 0.81 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温で1時間攪拌。反応液にトリエチルアミン (0.75 ml, 5.34 mmol) を加え、次いで6-フルオロインドリン (333 mg, 2.43 mmol) の THF (5 ml) 溶液を加える、室温で25分攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる固形物をヘキサン/酢酸エチルより再結晶して3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリニル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸 エチル エステル (499 mg, 55%) を無色結晶性粉末として得た。

MS (ESI) m/z 376 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリニル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸の合成

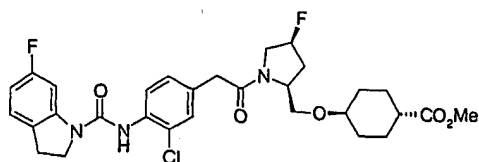


3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリニル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸 エチル エステル (499 mg, 1.32 mmol) を THF/メタノール (1/1, 20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (10.1 ml, 2.65 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を1 N HCl に注ぎ、クロロホルム/メタノール混合液 (10/1) にて抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる固形物をヘキサン/クロロホルムから再結晶して 3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリニル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸 (358 mg, 78%) を無色結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.16 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 4.18 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.67 (brt, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.17 (brt, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 2.0, 11.2 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 349 (M⁺+1).

[工程 3] トランス-4-[3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリニル)カルボニルアミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

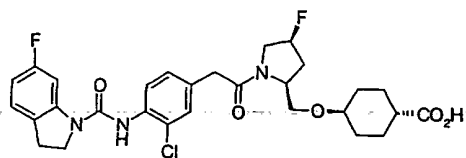


3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリニル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸 (358 mg, 1.03 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の [工程3]で合成した化合物) (266 mg, 1.03 mmol) およびEDC-HCl (216 mg, 1.13 mmol) を DMF (12 ml) 中、HOBt (28.0 mg, 0.23 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/5) 流分よりトランス-4-[3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリニル)カルボニルアミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (599 mg, 9%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃), mixture of rotamers, δ : 1.20-1.31 (m, 2 H), 1.42-1.53 (m, 2 H), 1.97-2.10 (m, 5 H), 2.22-2.61 (series of m, 2 H), 3.24 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.22-4.40 (series of m, 8 H), 3.67 and 3.71 (s, total 3 H), 4.20 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.15-5.34 (m, 1 H), 6.63-6.68 (m, 1 H), 7.03-7.10 (m, 2 H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.34 (brs, 1 H), 7.76 (d, J = 2.0, 10.4 Hz, 1 H), 8.23 (t, J = 8.8 Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 590 (M⁺+1).

[工程 4] トランス-4-[3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリニル)カルボニルアミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[3-クロロ-4-[1-(6-フルオロインドリル)カルボニルアミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (575 mg, 0.98 mmol) を THF/メタノール (1/1, 20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (11.7 ml, 2.92 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1 N HCl に注ぎクロロホルム/メタノール混合液 (10/1) にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (10/1) 流分より標題物 (625 mg, 100 %) を無色アモルファスとして得た。

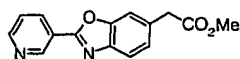
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), mixture of rotamers, δ : 1.44-1.55 (m, 2 H), 1.59-1.72 (m, 2 H), 2.19-2.56 (series of m, 7 H), 3.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.44-4.63 (series of m, 8 H), 4.49 (t, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 5.51-5.73 (m, 1 H), 6.93-6.98 (m, 1 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.64-7.66 (m, 1 H), 7.81-7.89 (m, 2 H), 8.55 and 8.56 (s, total 2 H) (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.34 (br s, 1 H), 7.76 (dd, $J = 2.0, 10.4$ Hz, 1 H), 8.23 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 576 ($M^+ + 1$).

実施例 93

トランス-4-[1-[2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

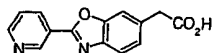
[工程 1] [2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成



ピリジン-3-アルデヒド (0.63 g, 5.89 mmol) および4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (1.06 g, 5.85 mmol) を EtOH (15 ml) 中、室温で20時間攪拌する。反応液にヨードベンゼン 二酢酸 (2.26 g, 7.02 mmol) を加え、反応混合液を室温で20分攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル溶液を飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より [2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (360 mg, 23%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.73 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.44-7.50 (m, 1 H), 7.56-7.57 (m, 1 H), 7.72-7.73 (m, 1 H), 8.47-8.50 (m, 1 H), 8.75-8.77 (m, 1 H), 9.45-9.46 (m, 1 H).

[工程 2] [2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合成

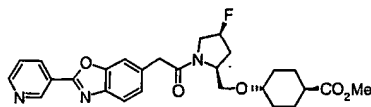


[2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (360 mg, 1.34 mmol) に THF (8 ml) および 0.5 N NaOH (8.0 ml, 4.00 mmol)を加え、室温で20時間攪拌する。反応混合液に水および1 N HCl (5.0 ml, 5 mmol)を加えて酸性にし、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に溶媒留去して [2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (179 mg, 52%) を黄色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.78 (s, 2 H), 7.34-7.36 (m, 1 H), 7.62-7.79 (m, 3 H), 8.52-8.55 (m, 1 H), 8.80-8.82 (m, 1 H), 9.35-9.36 (m, 1 H).

[工程 3] トランス-4-[1-[2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4

S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル
エステル

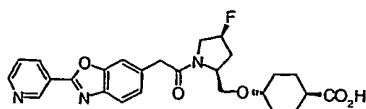


[2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (179 mg, 0.70 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (182 mg, 0.70 mmol)、EDC・HCl (202 mg, 1.05 mmol)、HOBt (143 mg, 1.06 mmol)およびトリエチルアミン (147 μ l, 1.05 mmol)をDMF (5 ml)中、室温で2時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (100:1 to 30:1, v/v) 流分より トランス-4-[1-[2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル (304 mg, 87%)を赤褐色飴状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.53 (m, 4 H), 1.97-2.52 (m, 7 H), 3.23-3.55 (m, 2 H), 3.65-4.08 (m, 8 H), 4.25-4.30 and 4.40 (each m, total 1 H), 5.19-5.22 and 5.32-5.35 (each m, total 1 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.45-7.49 (m, 1 H), 7.56-7.57 (m, 1 H), 7.71-7.74 (m, 1 H), 8.48-8.50 (m, 1 H), 8.75-8.76 (m, 1 H), 9.45 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 496 ($M^+ + 1$).

〔工程 4〕 トランス-4-[1-[2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[2-(3-ピリジル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (304 mg, 0.61 mmol) に THF (4 ml) および 0.5 N NaOH (3.7 ml, 1.85 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注いで酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (156 mg, 53%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.14-1.35 (m, 4 H), 1.92-2.20 (m, 7 H), 3.16-3.99 (m, 7 H), 4.14 and 4.34-4.36 (each m, total 1 H), 5.24-5.30 and 5.38-5.44 (each m, total 1 H), 7.26-7.30 (m, 1 H), 7.62-7.66 (m, 2 H), 7.73-7.76 (m, 1 H), 8.49-8.51 (m, 1 H), 8.78-8.79 (m, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 482 ($M^+ + 1$);

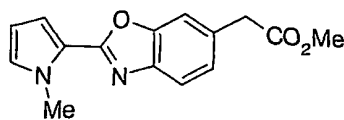
Anal. Calcd for $C_{26}H_{28}FN_3O_5$: C, 64.85; H, 5.86; N, 8.73.

Found: C, 64.65; H, 5.92; N, 8.46.

実施例 94

トランス-4-[1-[2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成

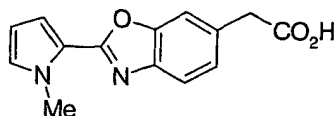


1-メチルピロール-2-カルバルデヒド (0.33 ml, 3.09 mmol) および4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (559 mg, 3.09 mmol) をエタノール(10 ml)中、室温で4時間攪拌する。反応液にヨードベンゼン 二酢酸 (1.19 g, 3.70 mmol) を加え、さらに室温で30分攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1, v/v) 流分より [2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (228 mg, 27 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.71 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 6.24 (dd, $J = 3.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 3.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 270 (M^+).

[工程 2] [2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合成



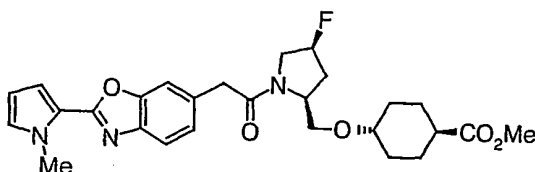
[2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (228 mg, 0.84 mmol) にTHF (8.5 ml) および 0.25N NaOH (5.10 ml, 1.27 mmol) を加え、室温で5時間攪拌する。反応液を1N HCl (10 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (144 mg, 67 %) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.69 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.21 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H),

7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 12.36 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 256 (M^+).

[工程 3] トランス-4-[1-[[2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

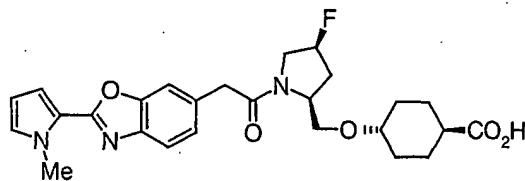


[2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (144 mg, 0.56 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (146 mg, 0.56 mmol)、HOBt (15.0 mg, 0.11 mmol)およびDMAP (14.0 mg, 0.11 mmol)にDMF (6.0 ml) および EDC HCl (162 mg, 0.83 mmol)を加え、室温で24時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分よりトランス-4-[1-[[2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (271 mg, 97 %) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 - 1.33 (m, 2H), 1.39 - 1.54 (m, 2H), 1.97 - 2.51 (m, 7H), 3.26 (m, 1H), 3.35 and 3.51 (each m, total 1H), 3.65 and 3.67 (each s, total 3H), 3.69 - 4.06 (m, 5H), 4.24 and 4.39 (each m, total 1H), 5.24 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 498 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(1-メチル-2-ピロリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (271 mg, 0.54 mmol) に THF (5.5 ml) および 0.25N NaOH (3.27 ml, 0.82 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を1N HCl (10 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (237 mg, 91 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2938, 2861, 1718, 1644, 1627, 1575, 1523, 1423 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.09 - 1.39 (m, 4H), 1.84 - 2.27 (m, 7H), 3.15 - 4.03 (m, 7H), 4.06 (s, 3H), 4.12 and 4.32 (each m, total 1H), 5.30 and 5.36 (each m, total 1H), 6.21 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.16 - 7.20 (m, 2H), 7.49 and 7.51 (each m, total 1H), 7.59 and 7.60 (each d, $J = 8.1$ Hz, total 1H), 12.01 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 484 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_5$: C, 64.58; H, 6.25; N, 8.69.

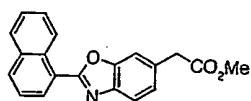
Found: C, 64.35; H, 6.28; N, 8.49.

実施例 95

トランス-4-[1-[[2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-

(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成

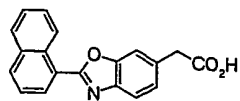


1-ナフチルアルデヒド (263 mg, 1.68 mmol) および4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (305 mg, 1.68 mmol) をEtOH (8 ml) 中、室温で12時間攪拌する。反応液にヨードベンゼン 二酢酸 (651 mg, 2.02 mmol) を加え、さらに5分間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (6:1, v/v) 流分より[2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (223 mg, 42%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.73 (s, 3 H), 3.79 (s, 2 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.56-7.61 (m, 3 H), 7.68-7.76 (m, 1 H), 7.80-7.82 (m, 1 H), 7.91-7.94 (m, 1 H), 8.01-8.03 (m, 1 H), 8.39-8.41 (m, 1 H), 9.42-9.45 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 318 (M⁺+1).

[工程 2] [2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合成

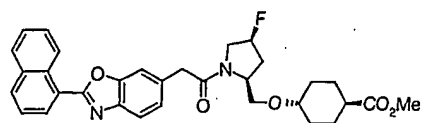


[2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (223 mg, 0.70 mmol) に THF (4 ml) および 0.5 N NaOH (4.2 ml, 2.10 mmol)を加え、室温で2日間攪拌する。反応液に氷-1 N HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾

取、水洗後、減圧乾燥して [2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (194 mg, 91%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.78 (s, 2 H), 7.34-7.36 (m, 1 H), 7.65-7.78 (m, 4 H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H), 8.43-8.45 (m, 1 H), 9.40-9.42 (m, 1 H).

[工程 3] トランス-4-[1-[2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

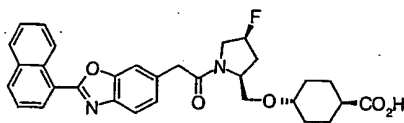


[2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (194 mg, 0.64 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (166 mg, 0.64 mmol)、EDC·HCl (184 mg, 0.96 mmol)、HOBT (130 mg, 0.96 mmol) およびトリエチルアミン (134 μl , 0.96 mmol) を DMF (7 ml) 中、室温で13時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (100:1 to 60:1, v/v) 流分より トランス-4-[1-[2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (310 mg, 89%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.53 (m, 4 H), 1.96-2.51 (m, 7 H), 3.25-3.54 (m, 2 H), 3.63-4.10 (m, 8 H), 4.25-4.30 and 4.40 (each m, total 1 H), 5.

17-5.19 and 5.31-5.32 (each m, total 1 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.56-7.61 (m, 3 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 7.79-7.82 (m, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.39-8.41 (m, 1 H), 9.43-9.45 (m, 1 H).
MS (ESI) m/z 545 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[2-(1-ナフチル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (310 mg, 0.57 mmol) に THF (3.0 ml) および 0.5 N NaOH (3.4 ml, 1.70 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌する。反応液に氷-1 N HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (110 mg, 33%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.11-1.36 (m, 4 H), 1.83-2.20 (m, 7 H), 3.19-4.01 (m, 7 H), 4.14 and 4.36-4.38 (each m, total 1 H), 5.25-5.31 and 5.38-5.45 (each m, total 1 H), 7.28-7.32 (m, 1 H), 7.64-7.85 (m, 5 H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.42-8.44 (m, 1 H), 9.40-9.42 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 531 ($M^+ + 1$);

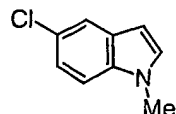
Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 69.00; H, 5.98; N, 5.19.

Found: C, 69.11; H, 5.76; N, 5.17.

実施例 96

トランス-4-[1-[[2-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸：

[工程 1] 5-クロロ-1-メチルインドールの合成



5-クロロインドール (5.00g, 33.0 mmol) をDMF (65 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60 % 油性、1.45 g, 36.3 mmol) を徐々に加える。反応混合液を同温度でさらに30分攪拌後、ヨウ化メチル (2.46 ml, 39.6 mmol) を加え、0℃で30分攪拌する。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1, v/v) 流分より 5-クロロ-1-メチルインドール (5.89 g, 100 %) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.78 (s, 3H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

[工程 2] 5-クロロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒドの合成



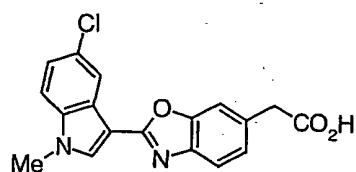
DMF (70 ml) を0℃で攪拌下にオキシ塩化リン (4.97 ml, 53.3 mmol) を徐々に

滴下する。滴下終了後、反応液をさらに同温度で10分間攪拌した後、5-クロロ-1-メチルインドール (5.89 g, 35.6 mmol) の DMF (10 ml) 溶液を加える。反応混合液をシクロヘキサンカルボン酸、60℃で4時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、飽和重曹水溶液中に徐々に加え、クロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より5-クロロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (5.51 g, 80 %) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.87 (s, 3H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 193 ($M^+ + 1$).

[工程 3] [2-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合成



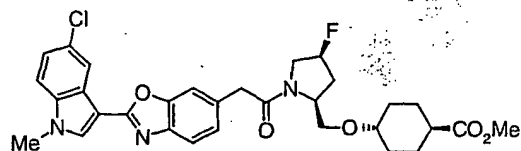
5-クロロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (534 mg, 2.76 mmol) および4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (500 mg, 2.76 mmol) を EtOH (9.0 ml) 中、した後時間攪拌する。反応液にヨードベンゼン 二酢酸 (2.03 g, 6.31 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より[2-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルおよび5-クロロ-1-メチル

インドール-3-カルバルデヒドの混合物 (594 mg)を得た。本混合物にTHF (17 ml) および 0.25N NaOH (10.0 ml, 2.50 mmol) を加え、室温で23時間攪拌する。反応液を減圧で溶媒を留去する。得られる残渣に1N HCl (10 ml)を加え、クロロホルム-メタノール (4 : 1, v/v)にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して [2-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (88 mg, 9 %) を褐色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.73 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.25 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, 1H, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 3H), 8.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.38 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 341 (M⁺+1).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

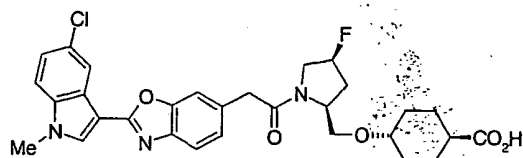


[2-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (88.0 mg, 0.26 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (67.0 mg, 0.26 mmol)、HOBt (10.0 mg, 0.05 mmol)およびDMAP (9.1 mg, 0.05 mmol) に DMF (3.0 ml) および EDC HCl (74.0 mg, 0.39 mmol)を加え、室温で14時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分よりトランス-4-[1-[[2-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサ

ゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (172 mg, 100 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 - 1.34 (m, 2H), 1.40 - 1.57 (m, 2H), 1.97 - 2.51 (m, 7H), 3.27 (m, 1H), 3.36 and 3.52 (each m, total 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H), 3.67 - 3.86 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 - 4.15 (m, 2H), 4.26 and 4.40 (each m, total 1H), 5.26 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.44 (m, 1H).
MS (ESI) m/z 582 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-[[2-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (172 mg, 0.30 mmol) に THF (3.0 ml) および 0.25N NaOH (1.80 ml, 0.44 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を1N HCl (10 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (110 mg, 65 %) を黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2938, 2863, 1720, 1629, 1581, 1434 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13 - 1.40 (m, 4H), 1.85 - 2.07 (m, 4H), 2.11 - 2.44 (m, 3H), 3.19 - 3.52 (m, 2H), 3.72 - 3.90 (m, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.07 and 4.35 (each m, total 1H), 5.31 and 5.37 (each m, total 1H), 7.20

(m, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.64 – 7.66 (m, 2H), 8.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.02 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 568 ($M^+ + 1$);

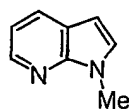
Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClFN_3O_5 \cdot 1.25H_2O$: C, 61.01; H, 5.72; N, 7.12.

Found: C, 61.36; H, 5.74; N, 6.37.

実施例 97

トランス-4-[1-[[2-[1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)]-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

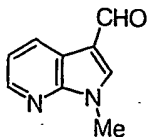
[工程 1] 1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成



1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (5.00 g, 42.3 mmol) を DMF (85 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60 % in oil, 1.86 g, 46.6 mmol) を徐々に加える。反応液を0℃で30分攪拌後、ヨウ化メチル (3.16 ml, 50.8 mmol) を加え、同温度で30分攪拌する。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より 1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (4.87 g, 87 %) を無色油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.90 (s, 3H), 6.45 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H).

[工程 2] 1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドの合成

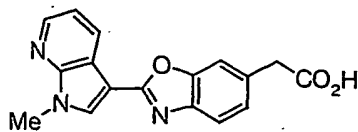


DMF (70 ml) に、0℃で攪拌下にオキシ塩化リン (5.15 ml, 55.3 mmol) を滴下する。反応液を0℃で10分間攪拌後、同温度で1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (4.87 g, 36.8 mmol) の DMF (5 ml) 溶液を滴下する。滴下終了後、反応混合液を0℃で4時間、さらに60℃で3.5時間攪拌する。反応液を氷-飽和重曹水溶液に注いで中和後、クロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒド (4.87 g, 83 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98 (s, 3H), 7.28 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 160 (M^+-H).

[工程 3] [2-[1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)]-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合成



1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒド (500 mg, 3.12 mmol) および4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (566 mg, 3.12 mmol) をエタノール (10 ml) 中、室温で20時間攪拌する。反応液にヨードベンゼン 二酢酸 (1.21 g, 3.75 mmol) を加え、反応混合液を室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より [2-[1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)]-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルおよび1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドの混合物 (1.10 g) を黒色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

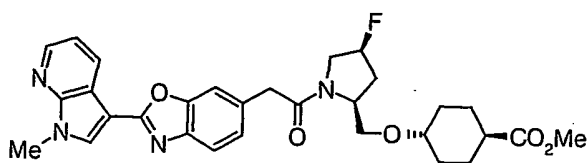
MS (ESI) m/z 322 ($M^+ + 1$).

上記、混合物 (1.10 g) に THF (35 ml) および 0.25 N NaOH (20.6 ml, 5.15 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を1N HCl (20 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-[1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)]-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (578 g, 62 %) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.74 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.26 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 12.37 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 308 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-[1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)]-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

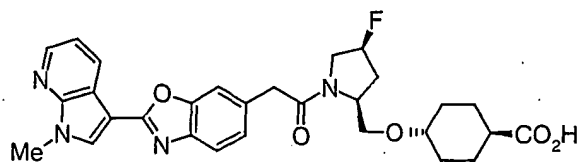


[2-[1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)]-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (250 mg, 0.81 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (211 mg, 0.81 mmol)、HOBt (22.0 mg, 0.16 mmol)およびDMAP (20.0 mg, 0.16 mmol)にDMF (8.5 ml) および EDC HCl (234 mg, 1.22 mmol)を加え、室温で14時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分よりトランス-4-[1-[[2-[1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)]-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (419 mg, 94 %) を黄色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 - 1.34 (m, 2H), 1.39 - 1.53 (m, 2H), 1.97 - 2.51 (m, 7H), 3.27 (m, 1H), 3.36 and 3.51 (each m, total 1H), 3.98 - 3.64 (m, 8H), 4.01 (s, 3H), 4.26 and 4.40 (each m, total 1H), 5.25 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 549 (M⁺+1).

[工程 5] トランス-4-[1-[[2-[1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)]-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-[1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)]-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサノカルボン酸 メチル エステル (411 mg, 0.75 mmol) に THF (7.5 ml) および 0.25N NaOH (4.50 ml, 1.12 mmol) を加え、室温で19時間攪拌する。反応液に1N HCl を加えて、pH=6 に調整する。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (281 mg, 70 %) を黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2940, 2861, 1716, 1631, 1569, 1525, 1486, 1442 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.13 - 1.37 (m, 4H), 1.85 - 2.09 (m, 4H), 2.11 - 2.21 (m, 3H), 3.17 - 3.31 (m, 2H), 3.45 and 3.58 (m, total 1H), 3.72 - 3.92 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.15 and 4.35 (each m, total 1H), 5.32 and 5.37 (each m, total 1H), 7.21 (m, 1H), 7.35 and 7.36 (each d, $J = 8.1$ Hz, total 1H), 7.55 and 7.57 (each s, total 1H), 7.61 and 7.62 (each d, $J = 8.1$ Hz, total 1H), 8.44 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 11.99 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 535 ($\text{M}^+ + 1$);

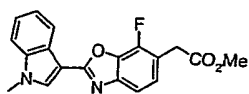
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 63.55; H, 5.98; N, 10.22.

Found: C, 63.67; H, 5.91; N, 10.22.

実施例 98

トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサノカルボン酸:

[工程 1] 7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステルの合成



(A法)

1-メチルインドール-3-カルボン酸 (917 mg, 5.23 mmol) に塩化メチレン (20 ml) を加え、0℃で攪拌下に、塩化オキザリル (0.68 ml, 7.85 mmol) および DMF (触媒量) を加える。反応混合液を室温で1.5時間攪拌後、減圧で溶媒を留去する。残渣にキシレン (20 ml) を加え、[4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル]酢酸 メチル エステル (1.0 g, 5.0 mmol) およびホウ酸 (539 mg, 8.72 mmol) を加え、160℃で3日間攪拌する。反応液を室温に冷却し、氷水を加え酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにてクロロホルム/酢酸エチル (10/1) 流分を集め、さらに薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分より7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (62 mg, 4%) を淡褐色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.15 and 7.17 (each d, each J = 6.4 Hz, total 1H, amide isomers), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.43 (m, 1H).

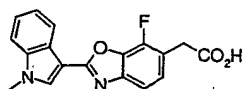
MS (ESI) m/z 339 (M⁺+1).

(B法)

3-ホルミル-1-メチルインドール (796 mg, 5.0 mmol)、[4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル]酢酸 メチル エステル (1.0 g, 5.0 mmol) および

モレキュラーシーブス 4A (10 g) をメタノール (50 ml) 中、室温で5時間および70℃で3時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、ヨードベンゼン 二酢酸 (5.0 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン/酢酸エチル (3/1) 流分より 7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (860 mg, 不純物を含む) を淡褐色固形物として得た。本化合物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。

[工程 2] [7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸の合成

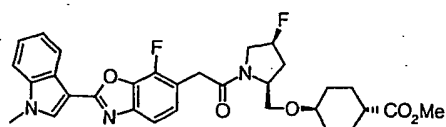


7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (860 mg, 上記、工程 1 のA法で得たもの) をTHF/メタノール (20/10 ml) に溶解し、1 N NaOH (20 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣にエーテルおよび1 N NaOHを加え、水層を分離する。水層に1 N HCl を加えて酸性にし、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して [7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (350 mg, 22%) を濃緑色固形物として得た。本化合物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ : 3.56 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.93 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 325 (M⁺+1).

[工程 3] トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



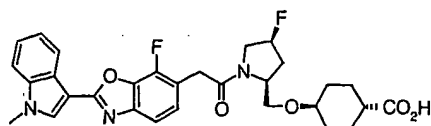
[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (350 mg, 1.08 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (280 mg, 1.08 mmol)、EDC HCl (311 mg, 1.62 mmol)、HOBt (219 mg, 1.62 mmol) およびトリエチルアミン (0.75 ml, 5.40 mmol) の混合物を DMF (10 ml) 中、した後7時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (3/1) 流分よりトランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (360 mg, 59%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.65 (m, 4H), 1.95-2.56 (m, 7H), 3.21-3.39 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 3.64 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.68-3.90 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.00 and 4.03 (each s, total 1H), 4.31-4.42 (m, 1H), 5.19-5.39 (m, 1H), 7.20 (q, J = 8.5 Hz, 1H),

7.36-7.48 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.45 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 566 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (130 mg, 0.23 mmol) に THF/メタノール (10/5 ml) および 1 N NaOH (4 ml) を加え、室温で13時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (93 mg, 74%) を褐色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2941, 2864, 1716, 1628, 1583, 1504, 1442, 1369 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.13-1.43 (m, 5H), 1.82-2.36 (m, 7H), 3.24 (m, 1H), 3.46-3.93 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.11 and 4.15 (each s, total 1H, amide isomers), 4.42 (m, 1H), 5.25-5.50 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.48 and 7.50 (each t, $J = 4.4$ and 3.6 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.44 and 8.45 (each s, total 1H, amide isomers).

MS (ESI) m/z 522 ($M^+ + 1$);

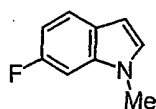
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 63.26; H, 5.84; N, 7.38.

Found: C, 63.52; H, 5.77; N, 7.25.

実施例 99

トランス-4-[1-[[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 6-フルオロ-1-メチルインドールの合成

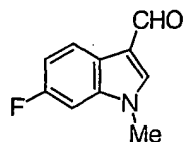


6-フルオロインドール (6.10g, 45.1 mmol) をDMF (65 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60 % 油性、1.45 g, 36.3 mmol) を徐々に加える。反応液を0℃で30分攪拌後、ヨウ化メチル (2.46 ml, 39.6 mmol) を加え、反応混合液をさらに同温度で2.5時間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1, v/v) 流分より 6-フルオロ-1-メチルインドール (6.71 g, 99 %) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.73 (s, 3H), 6.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.8, 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 150 (M⁺).

[工程 2] 6-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒドの合成

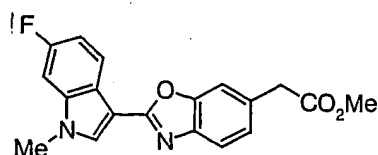


DMF (45 ml) を0℃で攪拌下にオキシ塩化リン (5.87 ml, 63.0 mmol) を徐々に加える。反応液を同温度で20分攪拌後、6-フルオロ-1-メチルインドール (6.71 g, 45.0 mmol) の DMF (45 ml) 溶液を0℃に加え、反応混合液をさらに1.5時間攪拌する。反応液に氷水および1N NaOH を加えて中和後、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より6-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (4.18 g, 52 %) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.85 (s, 3H), 7.03 -7.11 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 219 (M⁺+1+CH₃CN).

[工程 3] [2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸メチル エステルの合成



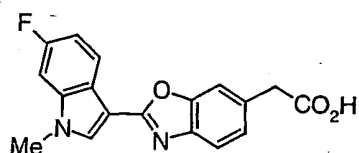
6-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (500 mg, 2.82 mmol) および4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル エステル (767 mg, 4.23 mmol) をエタノール (15 ml) 中、室温で2時間攪拌する。反応液にヨードベンゼン二酢酸 (1.09 g, 3.38 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧で溶媒を

留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より [2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (889 mg, 93 %) を褐色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.85 (s, 3H) 7.05 - 7.12 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 1H).

MS (ESI) *m/z* 339 (*M*⁺+1).

[工程 4] [2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合成



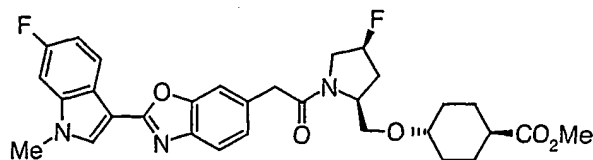
[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (889 mg, 2.63 mmol) にTHF (25 ml) および 0.25N NaOH (15.8 ml, 3.95 mmol) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を1N HCl (30 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (741 mg, 87 %) を褐色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.71 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.18 (td, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.35 (broad s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 325 (*M*⁺+1).

[工程 5] トランス-4-[1-[[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4*S*)-フルオロ-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘ

キサソカルボン酸 メチル エステルの合成



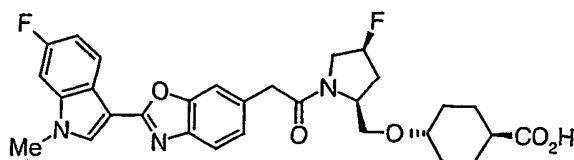
[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (200 mg, 0.62 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサソカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物 (160 mg, 0.62 mmol)、HOBt (17.0 mg, 0.12 mmol) および DMAP (15.0 mg, 0.12 mmol) に DMF (6.0 ml) および EDC HCl (142 mg, 0.74 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分よりトランス-4-[1-[[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサソカルボン酸 メチル エステル (355 mg, 99 %) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 - 1.32 (m, 2H), 1.38 - 1.51 (m, 2H), 1.95 - 2.48 (m, 7H), 3.24 (m, 1H), 3.34 and 3.49 (each m, total 1H), 3.62 and 3.65 (each s, total 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 - 4.06 (m, 2H), 4.25 and 4.37 (each m, total 1H), 5.23 (m, 1H), 7.04 - 7.10 (m, 2H), 7.17 and 7.18 (each dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, total 1H), 7.46 and 7.47 (each d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 7.61 and 7.63 (each d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 566 ($M^+ + 1$).

[工程 6] トランス-4-[1-[[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベン

ゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (355 mg, 0.63 mmol) に THF (6.5 ml) および 0.25N NaOH (3.77 ml, 0.94 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を1N HCl (10 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (294 mg, 85 %) を黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2938, 1712, 1616, 1577, 1434 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.09 - 1.39 (m, 4H), 1.84 - 1.93 (m, 4H), 2.06 - 2.44 (m, 3H), 3.16 - 3.99 (m, 10H), 4.13 and 4.33 (each m, total 1H), 5.30 and 5.36 (each m, total 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 9.8$, 2.2 Hz, 1H), 7.51 and 7.53 (each s, total 1H), 7.60 and 7.61 (each d, $J = 8.1$ Hz, total 2H), 8.28 (dd, $J = 8.1$, 5.6 Hz, 1H), 8.30 and 8.31 (each s, total 1H), 12.03 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 553 ($\text{M}^+ + 2$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 64.28; H, 5.75; N, 7.50.

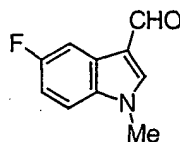
Found: C, 64.59; H, 5.77; N, 7.44.

実施例 100

トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン

酸：

〔工程 1〕 5-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒドの合成

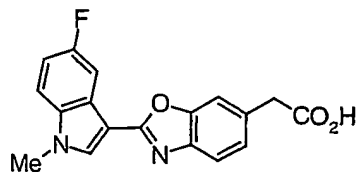


5-フルオロインドール-3-カルバルデヒド (5.00 g, 30.6 mmol) を DMF (60 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60 % in oil, 1.35 g, 33.7 mmol) を徐々に加える。反応液を同温度で1時間攪拌後、ヨウ化メチル (5.72 ml, 91.9 mmol) を加え、反応混合液をさらに0℃で2時間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて中和後、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より5-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (5.42 g, 100 %) を無色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.88 (s, 3H), 7.09 (m, 1H), 7.29 (d, J = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 178 (M⁺+1).

〔工程 2〕 [2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合成



5-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒド (989 mg, 5.58 mmol) お

よび4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル(1.27 g, 6.99 mmol) をエタノール (25 ml) 中、室温で9時間攪拌する。反応液にヨードベンゼン二酢酸 (2.16 g, 6.69 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 2, v/v) 流分より [2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルおよび5-フルオロ-1-メチルインドール-3-カルバルデヒドの混合物 (933 mg) を赤色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H) 7.10 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H).

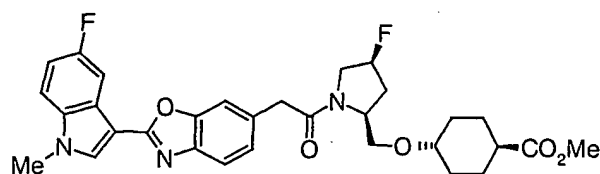
MS (ESI) *m/z* 339 (*M*⁺+1).

上記、混合物 (933 mg) に THF (30 ml) および 0.25N NaOH (16.6 ml, 4.15 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を1N HCl (30 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (434 mg, 24 %) を褐色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.15 (td, *J* = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 12.37 (broad s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 325 (*M*⁺+1).

[工程 3] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4*S*)-フルオロ-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



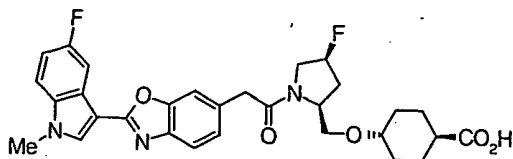
[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (200 mg, 0.62 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (160 mg, 0.62 mmol)、HOBt (17.0 mg, 0.12 mmol)およびDMAP (15.0 mg, 0.12 mmol) にDMF (6.0 ml) および EDC HCl (142 mg, 0.74 mmol)を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (346 mg, 99 %) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 - 1.34 (m, 2H), 1.39 - 1.53 (m, 2H), 1.97 - 2.51 (m, 7H), 3.26 (m, 1H), 3.35 and 3.51 (each m, total 1H), 3.64 and 3.67 (each s, total 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 - 4.13 (m, 2H), 4.26 and 4.40 (each m, total 1H), 5.24 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.19 and 7.20 (each dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, total 1H), 7.48 and 7.50 (each d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 7.63 and 7.65 (each d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 9.5, 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 566 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘ

キサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (346 mg, 0.61 mmol) にTHF (6.5 ml) および 0.25N NaOH (3.67 ml, 0.92 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を1N HCl (10 ml)に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (254 mg, 75 %) を黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2938, 1716, 1616, 1631, 1577, 1484, 1434 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.09 - 1.39 (m, 4H), 1.84 - 1.97 (m, 4H), 2.03 - 2.28 (m, 3H), 3.15 - 4.00 (m, 7H), 3.93 (s, 3H), 4.15 and 4.34 (each m, total 1H), 5.30 and 5.36 (each m, total 1H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.52 and 7.54 (each s, total 1H), 7.61 - 7.64 (m, 2H), 7.97 (dd, $J = 9.8, 2.9$ Hz, 1H), 8.36 and 8.37 (each s, total 1H), 12.03 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 553 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 64.28; H, 5.75; N, 7.50.

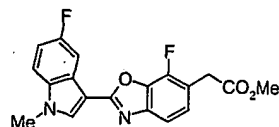
Found: C, 64.54; H, 5.75; N, 7.44.

実施例 101

トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 2-[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル) -7-フル

オロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステルの合成

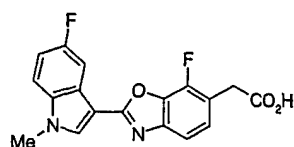


5-フルオロ-1-メチルインドリル-3-カルバルデヒド (515 mg, 2.91 mmol) および4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (690 mg, 3.47 mmol) をエタノール (15 ml) 中、モレキュラーシーブス 4A (1.20 g)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液にヨードベンゼン 二酢酸 (1.35 g, 4.10 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) 流分より 2-[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (279 mg, 27%) を褐色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (s, 3 H), 3.81 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.10 (d, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 6.4, 8.0$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 4.4, 8.8$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.11 (dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 357 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 2-[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸の合成

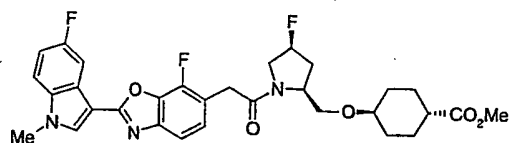


2-[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (279 mg, 0.78 mmol) に THF/メタノール (1/1, 20 ml) および 0.25 N NaOH (9.4 ml, 2.35 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1 N HClに注いで酸性とした後、クロロホルム/メタノール (10/1) にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる結晶を減圧濾取、ヘキサン洗浄後、減圧乾燥して2-[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (208 mg, 78%) を褐色結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.78 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.94 (brd, J = 9.6 Hz, 1 H), 8.50 (brs, 1 H), 12.52 (brs, 1 H).

MS (ESI) m/z 342 (M⁺+1).

[工程 3] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



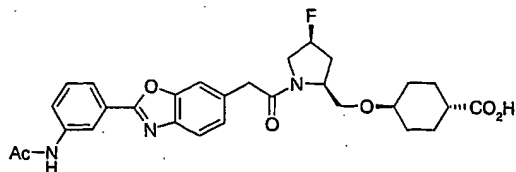
2-[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (202 mg, 0.59 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施

例21の [工程3]で合成した化合物) (153 mg, 0.59 mmol) およびEDC-HCl (124 mg, 0.65 mmol) を DMF (15 ml) 中、HOBt (16.0 mg, 0.12 mmol)を加えて、室温で17時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/5) 流分より トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル (295 mg, 86%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.20-1.31 (m, 2 H), 1.39-1.55 (m, 2 H), 1.99-2.55 (series of m, 8 H), 3.22-4.42 (series of m, 7 H), 3.64 and 3.67 (s, total 3 H), 3.90 (s, 3 H), 5.19-5.40 (m, 1 H), 7.08-7.13 (m, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.8, 15.2$ Hz, 1 H), 7.32 (dd, $J = 4.0, 8.8$ Hz, 1 H), 7.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.11 (dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 584 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-

(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (288 mg, 0.49 mmol) にTHF/メタノール (1/1, 20 ml) および 0.25 N NaOH (9.9 ml, 2.45 mmol)を加え、室温で17時間攪拌する。反応液を1 N HCl に注いで酸性にした後、クロロホルム/メタノール (10/1)にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (10/1) 流分より 標題物 (296 mg, 100 %) を無色アモルファスとして得た。

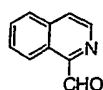
¹H-NMR (CDCl₃), mixture of rotamers, δ : 1.21-1.36 (m, 2 H), 1.42-1.56 (m, 2 H), 2.00-2.50 (series of m, 8 H), 2.20 (s, 3 H), 3.22-4.45 (series of m, 7 H), 3.89 and 3.93 (s, total 3 H), 5.20-5.40 (m, 1 H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.0, 14.4 Hz, 1 H), 7.30-7.32 (m, 1 H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.10 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 570 (M⁺+1).

実施例 102

トランス-4-[1-[2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 1-イソキノリンカルバルデヒドの合成



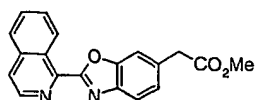
1-メチルイソキノリン (300 mg, 2.10 mmol) を1,4-ジオキサン (20 ml) に溶解し、二酸化セレン (323 mg, 2.91 mmol)を加え、窒素気流下に1.5時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、セライトろ過し、濾液を減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、

n-ヘキサン/酢酸エチル (5:1, v/v) 流分より 1-イソキノリンカルバルデヒド (252 mg, 77%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.73-7.79 (m, 2 H), 7.88-7.93 (m, 2 H), 8.74-8.76 (m, 1 H), 9.30-9.33 (m, 1 H), 10.39 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 158 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成

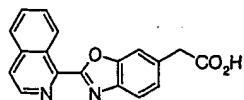


1-イソキノリンカルバルデヒド (252 mg, 1.60 mmol) および4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (349 mg, 1.93 mmol) をエタノール (5 ml) 中、室温で12時間攪拌する。反応液にヨードベンゼン 二酢酸 (619 mg, 1.92 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温で15分攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (4:1 to 3:1, v/v) 流分より [2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (166 mg, 33%) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (s, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.75-7.95 (m, 5 H), 8.77-8.78 (m, 1 H), 9.67-9.70 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 319 ($M^+ + 1$).

[工程 3] [2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合成

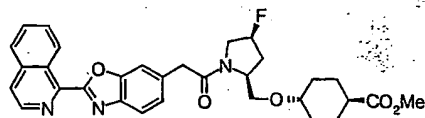


[2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (166 mg, 0.52 mmol) に THF (3 ml) および 0.5 N NaOH (3.0 ml, 1.50 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl 注いで酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (138 mg, 87%) を淡褐色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.82 (s, 2 H), 7.41-7.43 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.88-7.95 (m, 3 H), 8.13-8.17 (m, 2 H), 8.76-8.78 (m, 1 H), 9.53-9.55 (m, 1 H), 12.45 (broad s, 1 H).

MS (ESI) m/z 305 (M⁺+1).

[工程 4] トランス-4-[1-[2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



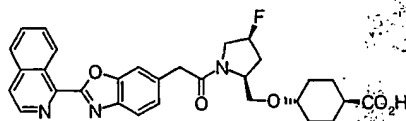
[2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (138 mg, 0.45 mmol)、トランス-4-[1-[2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例 21 の [工程 3] で合成した化合物) (118 mg, 0.46 mmol)、EDC·HCl (130 mg, 0.68 mmol)、HOBt (92 mg, 0.68 mmol) およびトリエチルアミン (95 μ l, 0.68 mmol) を DMF (10 ml) 中、室温で 15 時間攪拌する。反応液水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、トルエン-アセトン (4:1, v/v)

流分より トランス-4-[1-[2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (245 mg, 99%) を淡黄色飴状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.53 (m, 4 H), 1.97-2.52 (m, 7 H), 3.24-3.37 and 3.50-3.54 (each m, total 2 H), 3.64-4.14 (m, 8 H), 4.25-4.28 and 4.39-4.41 (each m, total 1 H), 5.18-5.19 and 5.31-5.33 (each m, total 1 H), 7.15-7.24 (m, 1 H), 7.33-7.36 (m, 1 H), 7.64-7.93 (m, 5 H), 8.75-8.77 (m, 1 H), 9.66-9.68 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 546.5 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-[2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (245 mg, 0.45 mmol) に THF (3.0 ml) および 0.5 N NaOH (2.7 ml, 1.35 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注いで酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (175 mg, 73%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12-1.37 (m, 4 H), 1.84-2.11 (m, 4 H), 2.14-2.21 (m, 3 H), 3.17-4.04 (m, 7 H), 4.15 and 4.37-4.39 (each m, total 1 H), 5.25-5.32 and 5.39-5.45 (each m, total 1 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.72-7.74

(m, 1 H), 7.86-7.93 (m, 3 H), 8.11-8.15 (m, 2 H), 8.74-8.76 (m, 1 H), 9.51-9.53 (m, 1 H), 12.02 (broad s, 1 H).

MS (ESI) m/z 532.5 ($M^+ + 1$);

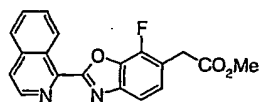
Anal. Calcd for $C_{30}H_{30}FN_3O_5 \cdot 1H_2O$: C, 65.56; H, 5.87; N, 7.65.

Found: C, 65.39; H, 5.94; N, 7.51.

実施例 103

トランス-4-[1-[7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成



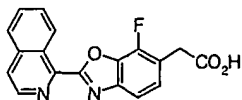
イソキノリン-1-カルバルデヒド (500 mg, 3.18 mmol) および 4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (632 mg, 3.17 mmol) をエタノール (13 ml) 中、室温で2日間攪拌する。反応液にヨードベンゼン 二酢酸 (1.23 g, 3.82 mmol) を加え、反応混合液を10分間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン/酢酸エチル (3:1, v/v) 流分より [7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (155 mg, 14%) を赤褐色固形物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.74 (s, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 7.66-7.94 (m, 5 H), 8.78-8.79 (m, 1 H), 9.58 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 337 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合

成

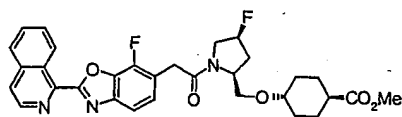


[7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (155 mg, 0.46 mmol) に THF (3 ml) および 0.5 N NaOH (3.0 ml, 1.50 mmol) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注いで酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (116 mg, 78%) を褐色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.86 (s, 2 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.78-7.80 (m, 1 H), 7.88-7.93 (m, 2 H), 8.15-8.16 (m, 2 H), 8.77-8.79 (m, 1 H), 9.48-9.50 (m, 1 H), 12.63 (broad s, 1 H).

MS (ESI) m/z 323 (M⁺+1).

[工程 3] トランス-4-[1-[7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



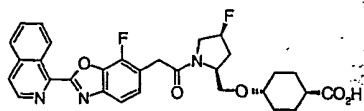
[7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (116 mg, 0.36 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (93 mg, 0.36 mmol)、EDC·HCl (103 mg, 0.54 mmol)、HOBt (73 mg, 0.54 mmol) およびトリエチルアミン (75 μl, 0.54 mmol) を DMF (5 ml) 中、室温で12時間攪

拌する。反応液水を加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥してトランス-4-[1-[7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (192 mg, 95%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.54 (m, 4 H), 1.97-2.51 (m, 7 H), 3.26-3.38 and 3.54-3.58 (each m, total 2 H), 3.64-4.09 (m, 8 H), 4.37-4.39 (m, 1 H), 5.21 and 5.34-5.39 (each m, total 1 H), 7.33-7.40 (m, 1 H), 7.66-7.71 (m, 1 H), 7.80-7.82 (m, 2 H), 7.86-7.87 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 8.79-8.80 (m, 1 H), 9.58-9.59 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 564.5 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[7-フルオロ-2-(1-イソキノリニル)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (192 mg, 0.34 mmol) に THF (4.0 ml) および 0.25 N NaOH (4.0 ml, 1.00 mmol) を加え、室温で13時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注いで酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (158 mg, 84%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13-1.41 (m, 4 H), 1.84-2.32 (m, 7 H), 3.16-4.45 (m, 7 H), 5.26-5.35 and 5.40-5.49 (each m, total 1 H), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.75-7.78 (m, 1 H), 7.87-7.93 (m, 2 H), 8.14-8.16 (m, 2 H), 8.77-8.7

8 (m, 1 H), 9.48-9.50 (m, 1 H), 12.02, (broad s, 1 H).

MS (ESI) m/z 550.5 ($M^+ + 1$);

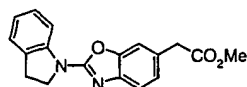
Anal. Calcd for $C_{30}H_{29}F_2N_3O_5 \cdot 1H_2O$: C, 63.48; H, 5.51; N, 7.40.

Found: C, 63.43; H, 5.48; N, 7.14.

実施例 104

トランス-4-[(4S)-フルオロ-1-[[2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成



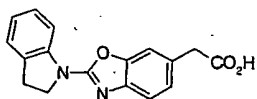
インドリン (0.34 ml, 3.0 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、チオカルボニルジイミダゾール (588 mg, 3.0 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液に4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (544 mg, 3.0 mmol) を加え、室温で2日間攪拌する。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (785 mg, 3.0 mmol) を加え、反応混合液を70℃で6時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、セライトろ過、メタノール洗浄。濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/酢酸エチル (10/1) 流分より [2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (200 mg, 22%) を褐色固形物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.30 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.32 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.00 (dt, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.1, 6.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 1

H), 7.36 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 309 ($M^+ + 1$).

[工程 2] [2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 の合成

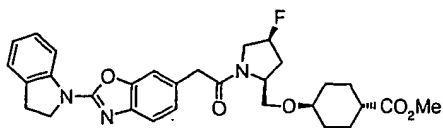


[2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (200 mg, 0.649 mmol) に THF/メタノール (6/3 ml) および 1 N NaOH (3 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に 1 N HCl を加えて酸性にした後、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (161 mg, 84%) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 3.27 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 12.32 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 249 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[(4S)-フルオロ-1-[[2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニル]メトキシシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



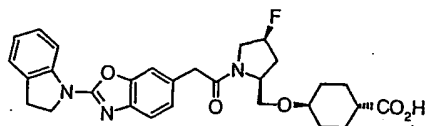
[2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (161 mg, 0.547 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (実施例21の[工程3]で合成した化合物) (142 mg, 0.547 mmol)、EDC HCl (157 mg, 0.821 mmol)、HOBt (111 mg, 0.821 mmol) およびトリエチルアミン (0.38 ml, 2.74 mmol) をDMF (5 ml) 中、室温で15時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分よりトランス-4-[(4S)-フルオロ-1-[[2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (180 mg, 61%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13-1.53 (m, 5H), 1.96-2.51 (m, 6H), 3.22-3.38 (m, 4H), 3.50 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.68-4.03 (m, 4H), 4.24 and 4.34 (q and m, $J = 7.6$ Hz, total 1H, amide isomers), 4.31 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.24 (dq, $J = 53.1, 4.4$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.40 and 7.42 (each d, each $J = 7.3$ Hz, total 1H, amide isomers), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 536 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[(4S)-フルオロ-1-[[2-(1-インド

リニル) - 6 - ベンゾキサゾリル] アセチル] - (2S) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[(4S)-フルオロ-1-[[2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (180 mg, 0.336 mmol) にTHF/メタノール (8/4 ml) および 1 N NaOH (4 ml)を加え、室温で17時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (147 mg, 84%) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2937, 2860, 1722, 1635, 1601, 1570, 1487, 1439 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.19-1.39 (m, 5H), 1.83-2.21 (m, 7H), 3.17 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.40-3.94 (m, 5H), 4.13 and 4.33 (each m, total 1H, amide isomers), 4.28 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.31 and 5.36 (dt and d, J = 54.1, 4.4 and 54.1 Hz, respectively, total 1H, amide isomers), 6.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.40 and 7.42 (d and s, J = 2.7 Hz, total 1H, amide isomers), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 522 ($M^+ + 1$);

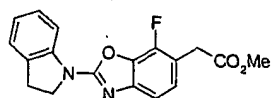
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 65.87; H, 6.25; N, 7.95; F, 3.5

Found: C, 65.93; H, 6.27; N, 7.71; F, 3.45.

実施例 105

トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] -(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] [7-フルオロ-2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステルの合成



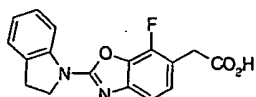
インドリン (0.49 ml, 4.36 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、N,N'-チオカルボニルジイミダゾール (863 mg, 4.36 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。

反応液に4-アミノ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (1.0 g, 5.0 mmol) を加え、反応混合液を70℃で1日間攪拌する。反応液に酸化第二水銀(黄色) (944 mg, 4.36 mmol) を加え、さらに70℃で15時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、セライトろ過、メタノール洗浄。濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/酢酸エチル (10/1) 流分より [7-フルオロ-2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 メチル エステル (330 mg, 23 %) 淡褐色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.31 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.33 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 327 (M⁺+1).

[工程 2] [7-フルオロ-2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸の合成

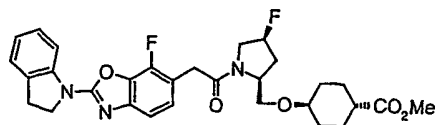


[7-フルオロ-2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸メチル エステル (330 mg, 1.01 mmol) に THF/メタノール (2:1, 12 ml) および 1 N NaOH (4 ml) を加え、室温で 14 時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に 1 N HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [7-フルオロ-2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (284 mg, 90%) を褐色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.28 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 12.47 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 313 (M⁺+1).

[工程 3] トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



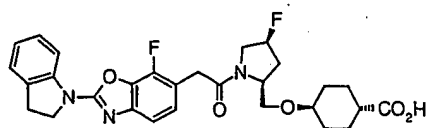
[7-フルオロ-2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (1

56 mg, 0.50 mmol)、トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(実施例21の[工程3]で合成した化合物) (130 mg, 0.50 mmol)、EDC HCl (144 mg, 0.75 mmol)、HOBt (101 mg, 0.75 mmol)およびトリエチルアミン(0.35 ml, 2.50 mmol)をDMF (4 ml)中、室温で3日間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣を薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/アセトン (10/1) 流分よりトランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] -(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (279 mg, 100%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.58 (m, 4H), 1.97-2.53 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.52-4.06 (m, 8H, including amide isomers and 3.69 s, 1H), 4.32 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 5.26 and 5.30 (each dt, $J = 54.0, 4.4$ and $53.2, 3.7$ Hz, total 1H, amide isomers), 7.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 566 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-インドリニル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] -(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (279 mg, 0.50 mmol) に THF/メタノール (2:1, 15 ml) および 1 N NaOH (5 ml) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (210 mg, 78%) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2939, 2862, 1716, 1635, 1576, 1487, 1452, 1408 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.14-1.41 (m, 4H), 1.85-2.38 (m, 7H), 3.20 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.40-4.15 (m, 6H), 4.32 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 5.33 and 5.41 (each d, J = 54.9 and 53.5 Hz, total 1H, amide isomers), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 and 7.11 (each d, each J = 6.6 Hz, total 1H, amide isomers), 7.24 (dt, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.29 and 7.31 (each d, each J = 7.8 Hz, total 2H, amide isomers), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 12.05 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 522 ($M^+ + 1$);

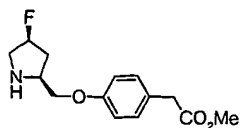
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62.47; H, 5.97; N, 7.54; F, 6.81.

Found: C, 62.42; H, 5.87; N, 7.47; F, 6.88.

実施例 106

4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキシル酢酸:

[工程 1] 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] フェニル酢酸 メチル エステルの合成



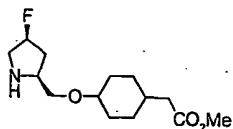
N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメタノール (2.48 g, 11.3 mmol)、トリフェニルフォスフィン (3.56 g, 13.6 mmol) および 4-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (1.88 g, 11.3 mmol) を THF (70 ml) 中、アゾジカルボン酸 ジイソプロピル エステル (2.81 ml, 13.6 mmol) を室温で滴下する。滴下終了後、反応混合液を70℃で3時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (2/1 ~ 4/1) 流分より 4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] フェニル酢酸 メチル エステルを得た。本化合物を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で1時間攪拌後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣に飽和重曹水溶液を加えて中和後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混液にて抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (10/1) 流分より 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] フェニル酢酸メチル エステル (1.89 g, 63%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90 (brs, 1 H), 1.96-2.02 (m, 1 H), 2.16-2.31 (m, 1 H), 2.90-3.03 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 13.2, 20.8 Hz, 1 H), 3.52 (brs, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.96-4.04 (m, 2 H), 5.16-5.30 (m, 1 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

MS (ESI) m/z 268 (M⁺+1).

[工程 2] 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シ

クロヘキシル酢酸 メチル エステルの合成

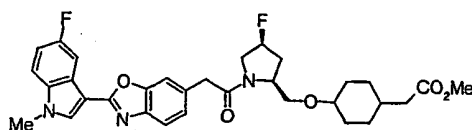


4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]フェニル酢酸
メチル エステル (1.89 g, 7.08 mmol) およびロジウム-アルミナ (5%, 500 mg)
を エタノール/酢酸 (10/1, 55 ml) 中、室温で4気圧の水素下で18時間接触水素
化を行う。反応液をろ過で、触媒を濾別後、濾液を減圧下に溶媒留去。得られる
油状物を飽和重曹水溶液に注いで中和後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合
液にて抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して
[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキシル酢酸
メチル エステル (1.88 g, 97%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃), mixture of シス and トランス 異性体 δ : 1.23-2.16 (series of m, 10 H), 2.19-2.23 (m, 4 H), 2.79-2.92 (m, 1 H), 3.16-3.55 (series of m, 5 H), 3.65 (s, 3 H), 5.30 (d, J = 54.8 Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 274 (M⁺+1).

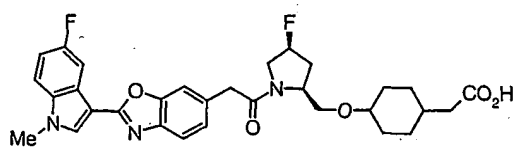
[工程 3] 4-[[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキシル酢酸 メチル エステルの合成



[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (219 mg, 0.68 mmol)、[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキシル酢酸 メチル エステル (185 mg, 0.68 mmol) および EDC-HCl (142 mg, 0.74 mmol) を DMF (10 ml) 中、HOBt (18.0 mg, 0.14 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。得られる残渣を薄層シリカゲルを用いるクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキシル酢酸 メチル エステル (334 mg, 85%) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z 579 ($M^+ + 1$).

[工程 4] 4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキシル酢酸の合成



4-[1-[[2-(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキシル酢酸 メチル エステル (315 mg, 0.54 mmol) に THF/メタノール (1/1, 20 ml) および 0.25 N NaOH (10.9 ml, 2.72 mmol) を加え、室温で6時間攪拌する。反応液を1 N HCl に注ぎ、酸性にし、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液にて抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下

に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (10/1) 流分より標題物 (260 mg, 8 5%) を無色アモルファスとして得た。

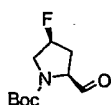
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), mixture of amide isomers, mixture of シス and トランス isomers, δ : 1.53-2.60 (series of m, 14 H), 3.44-4.67 (series of m, 6 H), 4.24 (s, 3 H), 3.22-4.45 (series of m, 7 H), 5.55-5.74 (m, 1 H), 7.45-7.56 (m, 2 H), 7.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.91-7.94 (m, 2 H), 8.28 (d, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1 H), 8.66 (d $J = 2.8$ Hz, 1 H), 12.23 (brs, 1 H).

MS (ESI) m/z 566 ($M^+ + 1$).

実施例 107

トランス-4-[N-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロプロリナールの合成

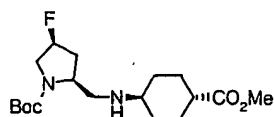


塩化オキザリル (0.4 ml, 4.605 mmol) に塩化メチレン (4.0 ml) 溶液に、 -78°C 、窒素気流下でDMSO (0.65 ml, 9.209 mmol) を滴下し、反応液を同温度で15分攪拌する。反応液に、1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメタノール (504.8 mg, 2.302 mmol) の塩化メチレン (5.0 ml) 溶液を、シリンジを用いて -78°C で加える。反応液を さらに同温度で1時間攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン (2.0 ml, 11.51 mmol) を、 -78°C で加え、同温度で30分攪拌した後、室温にあげ、クロロホルムで希釈する。クロロホルム溶液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して1-tert-ブトキシカ

ルボニル-(4S)-フルオロプロリナール を淡黄色アモルファスとして得、本化合物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43, 1.46 (total 9H, s, t-Bu), 2.16-2.49 (2H, m), 3.44-3.70 (1H, m), 3.71-3.96 (1H, m), 4.17, 4.29 (total 1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 50.0$ Hz), 9.55 and 9.60 (total 1H, s, CHO).

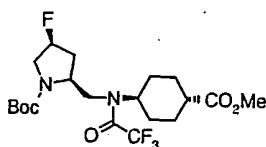
[工程 2] トランス-4-[N-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロプロリナール およびトランス-4-アミノシクロヘキシルカルボン酸 メチル エステル (362.0 mg, 2.302 mmol) を THF (16 ml) 中、0℃で攪拌下にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.22 g, 5.756 mmol) を加える。反応液をシクロヘキシルカルボン1時間攪拌後、クロロホルムで希釈し、飽和重曹水溶液を加えて、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) ~ クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分よりトランス-4-[N-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (776.1 mg, 94% for 2 steps) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98-1.50 (total 13H, m, including 9H, s at δ : 1.45), 1.88-2.12 (5H, m), 2.13-2.30 (2H, m), 2.35-3.07 (total 4H, series of m), 3.43-4.12 (total 6H, series of m, including 3H, s at δ : 3.64), 5.17 (1H, d, $J = 54.0$ Hz).

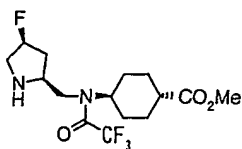
[工程 3] トランス-4-[N-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル エステルの合成



トランス-4-[N-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (776.1 mg, 2.165 mmol) を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリエチルアミン (0.91 ml, 6.496 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.46 ml, 3.248 mmol) を加え、反応混合液を同温度で3時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 流分より トランス-4-[N-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (864.0 mg, 88%) を淡褐色油状物として得た。

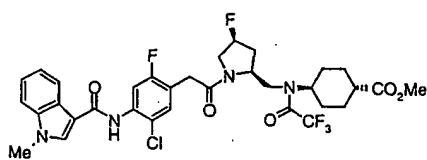
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.12-2.29 (total 20H, m, including 9H, s at δ : 1.42), 3.20-3.79 (total 8H, series of m, including 3H, s at δ : 3.66), 4.62 and 4.70 (total 1H, m), 5.24 (1H, br d, J = 46.8 Hz).

[工程 4] トランス-4-[N-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[N-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (864.0 mg, 1.901 mmol) をジオキサン (5 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に4N HCl/ジオキサン(20 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去してトランス-4-[N-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルを淡黄色油状物として得、本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

[工程 5] トランス-4-[N-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

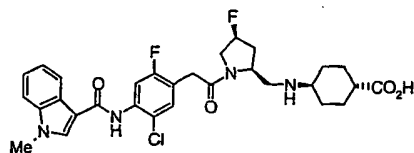


トランス-4-[N-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (486.0 mg, 1.243 mmol)、[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (448.7 mg, 1.243 mmol) および HOBt (33.6 mg, 0.249 mmol) を DMF (18 ml) 中、トリエチルアミン (0.26 ml, 1.865 mmol) および EDC HCl (357.6 mg, 1.865 mmol) を加え、シクロヘキシルカルボン18時間攪拌する。反応液

を酢酸エチルで希釈し、これを順次飽和重曹水溶液および1N HCl洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 流分よりトランス-4-[N-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (736.9 mg, 85 %) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.72 (4H, m), 1.72-1.91 (3H, m), 2.03-2.18 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.45-4.20 (total 13H, series of m, including 3H, s at δ : 3.68, and 3H, s at δ : 3.88), 4.67 (1H, m), 5.33 (1H, br d, $J = 53.2$ Hz), 7.28-7.45 (4H, m), 7.80 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

[工程 6] トランス-4-[N-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[N-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (309.1 mg, 0.443 mmol) を THF (6.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (6.0 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HClを加えて、中和する。残渣をイオン交換樹脂および逆相中圧カラムクロマトグ

ラフィーにて精製し、標題物 (51.6 mg, 20%) を白色アモルファスとして得た。

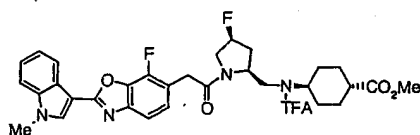
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.28-1.59 (4H, m), 2.06-2.21 (4H, m), 2.21-2.35 (2H, m), 2.35-2.59 (total 1H, m), 3.10 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.85-4.15 (total 5H, series of m, including 3H, s at δ : 3.91), 4.48-4.70 (3H, m), 5.42 (1H, d, $J = 52.7$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.00 and 8.03 (total 1H, s), 8.06 (1H, s), 8.14 and 8.16 (total 1H, s), 8.34 (2H, br s);

MS (ESI) m/z 587 ($\text{M}^+ + 1$).

実施例 108

トランス-4-[N-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[N-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

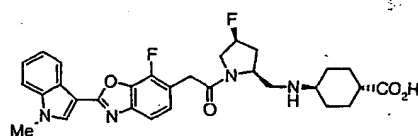


トランス-4-[N-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (238.7 mg, 0.726 mmol), [7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (235.4 mg, 0.726 mmol) および HOBt (19.6 mg, 0.145 mmol) を DMF (9.0 ml) 中、トリエチルアミン (0.15 ml, 1.089 mmol) および EDC HCl (208.7 mg, 1.089 mmol)

mol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを順次 1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より トランス-4-[N-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (100%) を淡褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45-1.70 (5H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.55 (1H, m), 3.50-4.17 (total 13H, series of m, including 3H, s at δ : 3.67, and 3H, s at δ : 3.92), 4.67 (1H, m), 5.32 (1H, br d, J = 53.2 Hz), 7.31-7.50 (5H, m), 7.98 (1H, m), 8.44 (1H, m).

[工程 2] トランス-4-[N-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[N-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメチル]-トリフルオロアセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (145.8 mg, 0.211 mmol) を THF (4.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (4.0 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HClを加えて中和する。これをイオン交換樹脂および逆相中圧カラムクロマトグラフィーにて精製し標題物 (36.0 mg, 30%) を白色アモルファスとして得た。

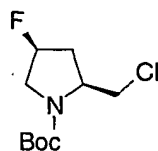
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.20-1.56 (5H, m), 1.92-2.57 (6H, m), 3.05 (1H, m), 3.67-4.16 (total 9H, m, including 3H, s at δ : 3.94), 4.40-4.70 (1H, m), 5.43 (1H, br d, $J = 52.4$ Hz), 7.10-7.55 (5H, m), 8.11 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.44 (1H, br s);

MS (ESI) m/z 551 ($M^+ + 1$).

実施例 109

1-[2-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エチル]-4-ピペリジンカルボン酸:

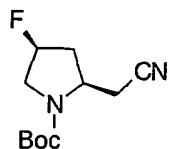
[工程 1] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-クロロメチル-(4S)-フルオロピロリジンの合成



1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメタノール (5.00 g, 22.8 mmol)、シアン化カリウム (2.97 g, 45.6 mmol)、トリブチルフォスフィン (6.83 ml, 27.4 mmol) および 18-クラウン-6 (0.60 g, 2.28 mmol) をアセトニトリル (120 ml) 中、0℃で攪拌下に四塩化炭素 (3.30 ml, 34.2 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応液を室温で19時間および80℃で9時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、析出結晶を濾別後、濾液を減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1, v/v) 流分より 1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-クロロメチル-(4S)-フルオロピロリジン (2.05 g, 46 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (broad s, 9H), 2.16 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 3.41 - 4.17 (m, 5H), 5.24 (m, 1H).

[工程 2] [1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]アセトニトリルの合成



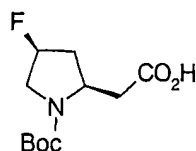
1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-クロロメチル-(4S)-フルオロピロリジン (2.01 g, 8.46 mmol) およびシアン化ナトリウム (0.83 g, 16.9 mmol) を DMSO (50 ml) 中、80℃で21時間攪拌する。反応液を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1, v/v) 流分より [1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]アセトニトリル (1.67 g, 86 %)を黄色油状物として得た。

IR (ATR) ν 2250 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (broad s, 9H), 2.20 - 2.43 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.48 - 3.75 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.25 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 229 ($M^+ + 1$).

[工程 3] [1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]酢酸の合成

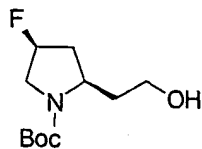


[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]アセトニトリル (1.67 g, 7.32 mmol) および 0.25N NaOH (44 ml, 11.0 mmol) をメタノール (36 ml) 中、24時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒留去。得られる残渣を水に溶解し、1N HCl を加えて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して [1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]酢酸 (1.37 g, 76 %) を褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 2.16 - 2.27 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.43 - 3.79 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 5.23 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 248 ($M^+ + 1$).

[工程 4] 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エタノールの合成



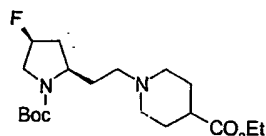
[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]酢酸 (1.37 g, 5.54 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に、10M-ボラン・ジメチルスルフィド溶液 (0.68 ml, 7.20 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応液を3時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒留去した後、飽和重曹水溶液で処理した後に、クロロホルムにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無

水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エタノール (1.19 g, 92 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (s, 9H), 1.76 - 2.27 (m, 4H), 3.55 - 3.73 (m, 4H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 5.23 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 234 ($M^+ + 1$).

[工程 5] 1-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エチル]-4-ピペリジンカルボン酸 エチル エステルの合成



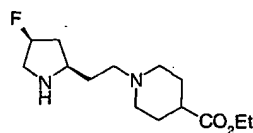
2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エタノール (1.19 g, 5.10 mmol) およびトリエチルアミン (1.07 ml, 7.65 mmol) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に、メタンスルフォニル クロリド (0.43 ml, 5.61 mmol) を滴下する。反応液を同温度で1時間攪拌後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、メシレート体 (1.60 g) を黄色油状物として得た。本メシレート体 (1.60 g)、4-ピペリジン酢酸 エチル エステル (1.20 ml, 7.48 mmol) および炭酸カリウム (0.71g, 5.14 mmol) をアセトニトリル (25 ml) 中、1.5時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、析出物を濾別後、濾液を減圧下に溶媒留去。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (10 : 1, v/v) 流分より 1-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エチル]-4-ピペリジンカルボン酸 エチル エステル (831 mg, 44%) を黄色

油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.62 - 2.47 (m, 12H), 2.83 - 2.90 (m, 2H), 3.49 - 3.93 (m, 3H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.18 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 373 ($M^+ + 1$).

[工程 6] 1-[2-[(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エチル]-4-ピペリジニカルボン酸 エチル エステルの合成



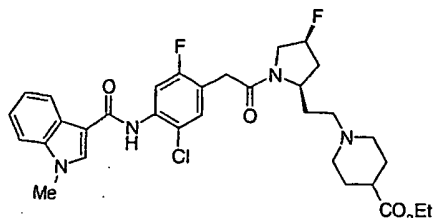
1-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エチル]-4-ピペリジニカルボン酸 エチル エステル (831 mg, 2.23 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、0°Cでトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) 加えた後、反応液を室温に戻して1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水溶液を加えて中和後、クロロホルムにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して1-[2-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]エチル]-4-ピペリジニカルボン酸 エチル エステル (466 mg, 77 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.68 - 2.16 (m, 8H), 2.21 - 2.35 (m, 2H), 2.40 - 2.58 (m, 2H), 2.80 - 3.07 (m, 2H), 3.29 - 3.76 (m, 3H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.16 (m, 1H), 5.22 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 273 ($M^+ + 1$).

[工程 7] 1-[2-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エチル

ル]-4-ピペリジンカルボン酸 エチル エステルの合成



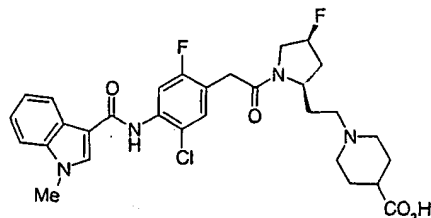
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (334 mg, 0.93 mmol)、1-[2-[(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エチル]-4-ピペリジンカルボン酸 エチル エステル (252 mg, 0.93 mmol)、HOBt (25.0 mg, 0.19 mmol) および DMAP (23.0 mg, 0.19 mmol) にDMF (9.0 ml) および EDC HCl (266 mg, 1.39 mmol)を加え、室温で20時間攪拌する。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-アセトン(1 : 1, v/v) 流分より1-[2-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エチル]-4-ピペリジンカルボン酸 エチル エステル (269 mg, 47 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.74 - 2.40 (m, 12H), 2.88 - 2.95 (m, 2H), 3.52 - 3.87 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 4.09 - 4.33 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.52 and 8.53 (each d, $J = 11.5$ Hz, total 1H).

MS (ESI) m/z 616 ($M^+ + 1$).

[工程 8] 1-[2-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エチル]-4-ピペリジンカルボン酸 エチル エステルの合成

ル]-4-ピペリジンカルボン酸の合成



1-[2-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2R)-ピロリジニル]エチル]-4-ピペリジンカルボン酸 エチル エステル (269 mg, 0.44 mmol) に THF (4.5 ml) および 0.25N NaOH (2.62 ml, 0.66 mmol) を加え、室温で 21 時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に 1N HCl を加えて中性にした後、イオン交換樹脂 (HP-20, Mitsubishi Chemical) にて精製し、標題物 (160 mg, 62 %) を淡黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3419, 2940, 1644, 1583, 1511, 1465 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.45 - 1.58 (m, 2H), 1.74 - 2.36 (m, 9H), 2.73 - 2.87 (m, 2H), 3.41 - 3.87 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 4.09 and 4.20 (each m, total 1H), 5.32 and 5.39 (each m, total 1H), 7.21 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.44 and 7.49 (each d, $J = 7.6$ Hz, total 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.29 (m, 1H).

MS (ESI) m/z : 587 ($\text{M}^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 60.00; H, 5.79; N, 9.33.

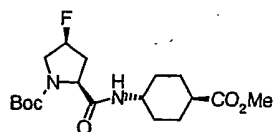
Found: C, 60.08; H, 6.00; N, 9.12.

実施例 110

トランス-4-[[[(4S)-フルオロ-1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フ

ルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸：

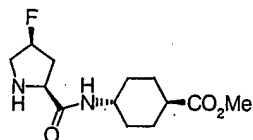
[工程 1] トランス-4-[[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.02 g, 6.481 mmol) およびトリエチルアミン (2.26 ml, 16.20 mmol)をDMF (20 ml) に溶解し、1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-プロリン (1.51 g, 6.481 mmol)、HOBt (175.2 mg, 1.296 mmol) およびEDC·HCl (1.86 g, 9.722 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、順次 1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1 to 1:3, v/v) 流分より トランス-4-[[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.21 g, 50%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.03-1.20 (2H, m), 1.32-1.63 (total 12H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.23 (1H, m), 2.55 (1H, br s, NH), 3.45-3.84 (total 6H, m), 4.33 (1H, m), 5.18 (1H, d, J = 52.0 Hz).

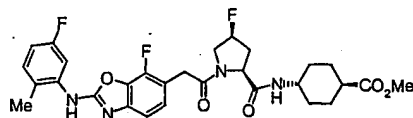
[工程 2] トランス-4-[[1-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.21 g, 3.249 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を 0℃ で加えた後、反応液を室温で 3.5 時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をクロロホルムに溶解し、クロロホルム溶液を飽和重曹水溶液洗浄で中和後、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 混合液にて抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル本化合物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07-1.35 (2H, m), 1.43-1.65 (2H, m), 1.88-2.14 (5H, m), 2.15-2.49 (3H, m), 3.06-3.38 (2H, m), 3.60-3.88 (total 5H, m), 5.16 (1H, br d, J = 53.2 Hz), 7.39 (1H, br s, NH).

[工程 3] トランス-4-[[(4S)-フルオロ-1-[2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

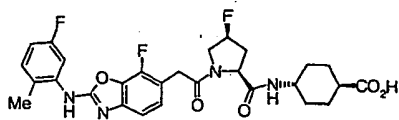


上記トランス-4-[[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (81.5 mg, 0.299 mmol)、2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (92.3 mg,

0.299 mmol) および HOBt (8.1 mg, 0.060 mmol) に DMF (4.0 ml) および EDC HCl (86.1 mg, 0.449 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを 1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分より トランス-4-[[[(4S)-フルオロ-1-[2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (10%) を結晶性粉末として得た。本化合物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00-1.30 (2H, m), 1.42-1.63 (2H, m), 1.79-2.08 (5H, m), 2.08-2.36 (5H, m), 3.59-4.06 (total 8H, series of m), 4.59 and 4.74 (total 1H, d, J = 9.6 Hz), 5.27 and 5.31 (total 1H, d, J = 52.4 Hz), 6.74 (1H, m), 6.97-7.17 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.41 (1H, m), 8.01 (2H, m).

[工程 4] トランス-4-[[[(4S)-フルオロ-1-[2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



上記、トランス-4-[[[(4S)-フルオロ-1-[2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル に THF (4.0 ml) および 0.25N NaOH (4.0 ml) を加え、室温で7時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を 1N HCl で中和後、析出結晶を減圧濾取、水洗後、50℃にて減圧乾燥して標題物 (142.5 mg, 85% for 2 steps) を結晶性粉末として得た。

IR (ATR) ν 2937, 1639, 1579, 1538 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.45 (5H, m), 1.76 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.04-2.50 (total 5H, m), 3.42-4.01 (total 5H, series of m), 4.40 and 4.63 (total 1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.25 and 5.34 (total 1H, d, $J = 52.4$ Hz), 6.89 (1H, m), 7.02-7.48 (4H, m), 7.90 (1H, m), 10.03 (1H, br s), 12.05 (1H, br s, CO_2H).

MS (ESI) m/z 559 ($M^+ + 1$);

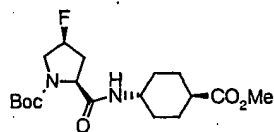
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 58.33; H, 5.42; N, 9.72; F, 9.89.

Found: C, 58.08; H, 5.38; N, 9.45; F, 9.59.

実施例 111

トランス-4-[[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

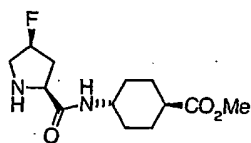


トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.02 g, 6.481 mmol) を DMF (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.26 ml, 16.20 mmol) を室温で加える。反応液を5分間攪拌後、1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-プロリン (1.51 g, 6.481 mmol)、HOBt (175.2 mg, 1.296 mmol) およびEDC·HCl (1.86 g, 9.722 mmol) を加え、反応混合液を室温で18時間

攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを順次1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1 ~1:3, v/v) 流分より トランス-4-[[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.21 g, 50%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03-1.20 (2H, m), 1.32-1.63 (total 12H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.23 (1H, m), 2.55 (1H, br s, NH), 3.45-3.84 (total 6H, m), 4.33 (1H, m), 5.18 (1H, d, $J = 52.0$ Hz).

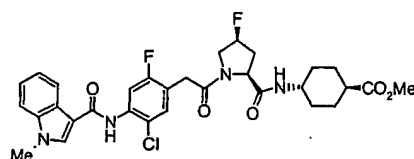
[工程 2] トランス-4-[[4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (55.3 mg, 0.148 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に溶解し、0℃でトリフルオロ酢酸 (1.0 ml) を加えた後、反応液を室温で2.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をクロロホルムで希釈する。クロロホルム溶液に飽和重曹水溶液を加えて中和後、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 混合液にて抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[[4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルをアモルファスとして得た。本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07-1.35 (2H, m), 1.43-1.65 (2H, m), 1.88-2.14 (5H, m), 2.15-2.49 (3H, m), 3.06-3.38 (2H, m), 3.60-3.88 (total 5H, m), 5.16 (1H, br d, $J = 53.2$ Hz), 7.39 (1H, br s, NH).

[工程 3] トランス-4-[[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

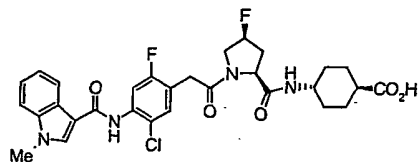


上記トランス-4-[[1-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (40.4 mg, 0.148 mmol、5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (53.6 mg, 0.148 mmol) および 1-HOBt (4.0 mg, 0.030 mmol) を DMF (2.0 ml) に溶解し、EDC HCl (42.7 mg, 0.223 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを順次1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分より トランス-4-[[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (62.0 mg, 68% for 2 steps) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-2.32 (total 12H, series of m), 3.45-4.07 (total 11H, series of m), 4.55 and 4.71 (total 1H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.26 and 5.29 (total 1H, d, $J = 52.8$ Hz), 7.27-7.45 (4H, m), 7.79 (1H, m), 8.12

(1H, m), 8.29 (1H, m), 8.54 (1H, dd, $J = 12.4$ Hz).

[工程 4] トランス-4-[[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (62.0 mg, 0.101 mmol) に THF (1.5 ml) および 0.25N NaOH (1.5 ml) を加え、室温で6時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HClを加えて中和し、析出結晶を減圧濾取、水洗後、50℃で減圧乾燥して標題物 (56.3 mg, 93%) を白色アモルファスとして得た。

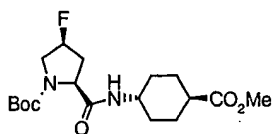
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11-1.42 (4H, m), 1.74 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.05-2.52 (3H, m), 3.37-4.01 (total 8H, series of m), 4.40 and 4.64 (total 1H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.25 and 5.36 (total 1H, d, $J = 52.4$ Hz), 7.16-7.95 (total 6H, series of m), 8.15 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.31 (1H, s), 9.31 (1H, m), 12.05 (1H, s, CO_2H).

MS (ESI) m/z 601 ($\text{M}^+ + 1$).

実施例 112

トランス-4-[[1-[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 :

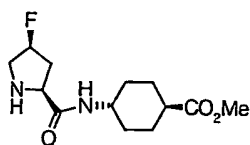
〔工程 1〕 トランス-4-[[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.02 g, 6.481 mmol) をDMF (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.26 ml, 16.20 mmol) を室温に加え、5分間攪拌する。反応液に1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-プロリン (1.51 g, 6.481 mmol)、HOBt (175.2 mg, 1.296 mmol) およびEDC·HCl (1.86 g, 9.722 mmol) を加え、反応混合液を室温で18時間攪拌する。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、これを1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1 ~1:3, v/v) 流分より トランス-4-[[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.21 g, 50%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.03-1.20 (2H, m), 1.32-1.63 (total 12H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.23 (1H, m), 2.55 (1H, br s, NH), 3.45-3.84 (total 6H, m), 4.33 (1H, m), 5.18 (1H, d, J = 52.0 Hz).

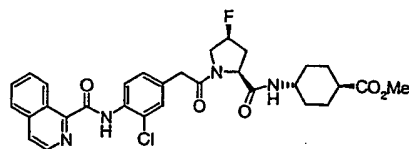
〔工程 2〕 トランス-4-[[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.21 g, 3.249 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、0℃でトリフルオロ酢酸 (10 ml) 加え、反応混合液を室温で3.5 時間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒を留去して得られる残渣をクロロホルムに溶解し、飽和重曹水溶液で中和後、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 混合液にて抽出。抽出液を、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[[1-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル を飴状物として得た。本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07-1.35 (2H, m), 1.43-1.65 (2H, m), 1.88-2.14 (5H, m), 2.15-2.49 (3H, m), 3.06-3.38 (2H, m), 3.60-3.88 (total 5H, m), 5.16 (1H, br d, J = 53.2 Hz), 7.39 (1H, br s, NH).

[工程 3] トランス-4-[[1-[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

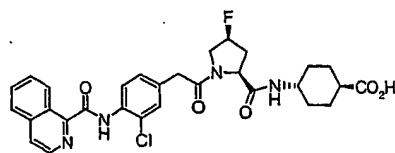


上記トランス-4-[[1-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (80.6 mg, 0.296 mmol)、3-クロロ-4-

[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (100.9 mg, 0.296 mmol) および1-HOBt (8.0 mg, 0.059 mmol) を DMF (4.0 ml) に溶解し、EDC HCl (85.1 mg, 0.444 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを順次1N HClおよび飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分より トランス-4-[[1-[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (172.1 mg, 98%) を飴状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98-1.23 (2H, m), 1.43-1.65 (2H, m), 1.88-2.10 (6H, m), 2.24 (1H, m), 3.52-4.06 (total 8H, series of m), 4.52 and 4.74 (total 1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 53.3$ Hz), 5.96 and 6.32 (total 1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 and 7.28 (total 1H, s), 7.39 and 7.44 (total 1H, s), 7.74 (2H, m), 7.89 (2H, m), 8.59 (1H, m), 8.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 11.03 and 11.07 (total 1H, s).

[工程 4] トランス-4-[[1-[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[[1-[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニルアミノ]シクロヘキ

サンカルボン酸 メチル エステル (172.1 mg, 0.289 mmol) にTHF (4.0 ml) および 0.25N NaOH (4.0 ml) を加え、室温で7時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を1N HClで処理して中和後、析出結晶を減圧濾取、水洗後、50℃で減圧乾燥して標題物 (147.5 mg, 88%) をアモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 2940, 1652, 1517 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11–1.44 (4H, m), 1.76 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.07–2.62 (3H, m), 3.40–3.99 (total 5H, series of m), 4.41 and 4.61 (total 1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.26 and 5.34 (total 1H, d, $J = 53.3$ Hz), 7.23–7.96 (total 5H, series of m), 8.09–8.27 (3H, m), 8.67 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 9.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.83 (1H, s), 12.05 (1H, br s, CO_2H).

MS (ESI) m/z 581 ($\text{M}^+ + 1$);

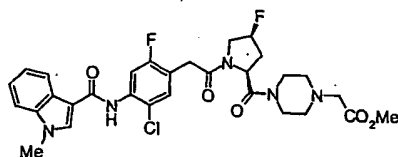
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClFN}_4\text{O}_5 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 60.61; H, 5.34; N, 9.42; Cl, 5.96; F, 3.20.

Found: C, 60.50; H, 5.31; N, 9.24; Cl, 6.09; F, 2.95.

実施例 113

4-[[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニル]-1-ピペラジニル酢酸:

[工程 1] 4-[[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニル]-1-ピペラジニル酢酸 メチル エステルの合成

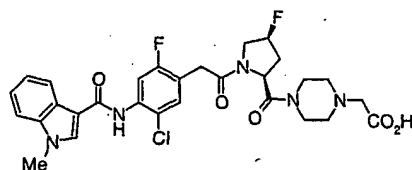


[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル] 酢酸 (300 mg, 0.832 mmol) および 4-[[[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニル]-1-ピペラジン酢酸 メチル エステル (300 mg, 1.10 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、EDC HCl (239 mg, 1.25 mmol)、DMAP (cat.) および HOBt (触媒量) を加え、室温で12時間攪拌する。反応液に水 (100 ml) を加え酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1) 流分より 4-[[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]- (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニル]-1-ピペラジニル酢酸 メチル エステル (419 mg, 82%) を無色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04-2.62 (series of m, 6 H), 3.23-4.14 (series of m, 16 H), 4.76-5.39 (m, 2 H), 7.32-7.52 (m, 4 H), 7.79 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 9.3, 5.1$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.47-8.51 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 616 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 4-[[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]- (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニル]-1-ピペラジニル酢酸の合成



4-[[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]- (4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニル]カルボニル]-1-ピペラジニル酢酸 メチル エステル (410 mg, 0.666 mmol) に THF (10 ml) および

0.25 N NaOH (5.3 ml, 1.33 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に水 (50 ml) を加え、1 N HCl で中和後、20% クロロホルム-メタノール混合液 (2 x 100 ml) にて抽出。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して標題物 (240 mg, 60%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00-4.11 (series of m, 19 H), 4.92 and 5.21 (d, J = 9.8 Hz, each, total 1 H), 5.31 and 5.45 (m, each, total 1 H), 7.20-7.30 (m, 2 H), 7.41 and 7.52 (d, J = 7.8 Hz, each, total 1 H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z : 602 ($M^+ + 1$);

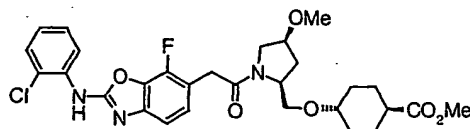
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 3.75 \text{ H}_2\text{O}$; C, 52.02; H, 5.64; N, 10.46.

Found: C, 51.59; H, 5.25; N, 10.13.

実施例 114

トランス-4-[1-[[2-(2-クロロフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[[2-(2-クロロフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



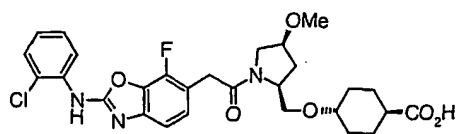
[2-(2-クロロフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリ

ル] 酢酸 (100 mg, 0.369 mmol)、 トランス-4- [(4S)-メトキシ-
(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステ
ル (118 mg, 0.369 mmol)、 EDC HCl (106 mg, 0.554 mmol)、 HOBt (75 mg, 0.55
4 mmol) およびトリエチルアミン (0.26 ml, 1.85 mmol) を DMF (3 ml) 中、 室
温で14時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を
飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得ら
れる残渣をシリカゲル薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホ
ルム/アセトン (10/1, v/v) 流分よりトランス-4- [1- [[2- (2-クロロ
フェニルアミノ) -7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (4S)-メトキシ- (2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸
メチル エステル (151 mg, 71%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14-1.68 (m, 4H), 1.92-2.36 (m, 6H), 3.21-3.29 (m,
1H), 3.30 and 3.33 (each s, total 3H, amide isomers), 3.45-3.61 (m, 2H),
3.64 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.71 (s, 1H), 3.74-4.06
(m, 5H), 4.21-4.37 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.1
Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.36 and 7.41 (each d, J = 7.8 and 8.
1 Hz respectively, total 2H, amide isomers), 7.58 and 7.65 (m and br, to
tal 1H, amide isomers), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 574 (M⁺+1), 576 (M⁺+3).

[工程 2] トランス-4- [1- [[2- (2-クロロフェニルアミノ) -7-
フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (4S)-メトキシ- (2
S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(2-クロロフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (151 mg, 0.263 mmol) を THF/メタノール (2:1, 6 ml) 混合液に溶解し、1 N NaOH (2 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して得られる粗結晶をシリカゲル薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (20/1) 分画を集め、クロロホルム/メタノール/酢酸エチル/n-ヘキサンで固体化させ標題物 (80 mg, 54%) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3406, 2937, 2864, 1697, 1639, 1593, 1572, 1446 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11-1.41 (m, 4H), 1.82-2.21 (m, 7H), 3.19 (m, 1H), 3.22 and 3.25 (each s, total 3H, amide isomers), 3.28-4.31 (m, 8H), 7.03 and 7.06 (each t, each $J = 7.8$ Hz, total 1H, amide isomers), 7.15 (dd, $J = 7.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.42 (dt, $J = 6.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 560 (M^++1), 562 (M^++3);

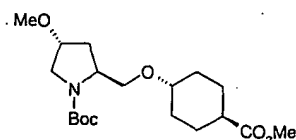
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 59.10; H, 5.67; N, 7.38.

Found: C, 59.10; H, 5.65; N, 7.20.

実施例 115

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル] アセチル]-(4R)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成

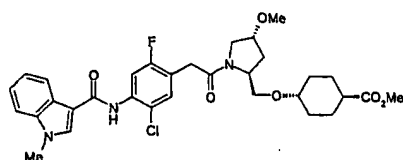


ヨウ化メチル (436 1, 7.00 mmol) およびトランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (500 mg, 1.40 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (112 mg, 2.80 mmol) を徐々に加える。反応混合液を同温度で3時間攪拌後、反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水 (2 x 100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル (10:1) 流分より トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (441 mg, 85%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (m, 2 H), 1.46 (m, 11 H), 2.01-2.26 (series of m, 7 H), 3.19-4.11 (series of m, 13 H);

MS (ESI) m/z 372 ($M^+ + 1$).

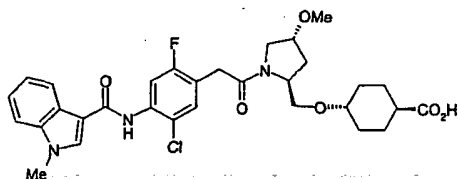
[工程 2] トランス4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4R)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (440 mg, 1.18 mmol) にジオキサン (10 ml) および 4 N HCl/ジオキサン (10 ml) 混合液を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去。得られる固形物をDMF (10 ml) およびトリエチルアミン (821 μ l, 5.90 mmol) に溶解し、[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (426 mg, 1.18 mmol)、EDC HCl (304 mg, 1.77 mmol) および HOBt (239 mg, 1.77 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (100 ml) および H₂O (100 ml) を加え、酢酸エチル層を分離する。これを飽和食塩水 (2 \times 100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル (2:1) 流分より トランス4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4R)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (401 mg, 55%) を無色泡状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08-1.28 (m, 2 H), 1.31-1.59 (m, 2 H), 1.93-2.28 (series of m, 7 H), 3.10-4.33 (series of m, 18 H), 7.34-7.44 (m, 4 H), 7.82 (m, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.48-8.53 (m, 1 H).

[工程 3] トランス4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4R)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4R)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (400 mg, 0.651 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (5.2 ml, 1.30 mmol) を加え、15時間攪拌する。反応液を1 N HCl (100 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール (5:1, 2 × 100 ml) 混合液にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣に酢酸エチルおよびイソプロピルエーテルを加えて、結晶化させる。析出結晶を減圧濾取、減圧乾燥して標題物 (247 mg, 63%) を無色アモルフラスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.09-1.40 (series of m, 4 H), 1.83-2.18 (series of m, 7 H), 3.19-4.30 (series of m, 15 H), 7.19-7.29 (m, 2 H), 7.41-7.45 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.67-7.71 (m, 1 H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 600 (M⁺+1).

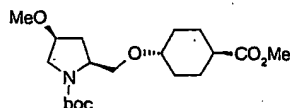
Anal. Calcd for C₃₁H₃₅ClFN₃O₆ · 0.5H₂O: C, 61.13; H, 5.96; N, 6.90.

Found: C, 61.10; H, 6.06; N, 6.64.

実施例 116

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

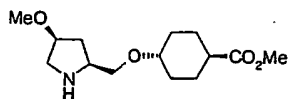


トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (600 mg, 1.68 mmol) を DMF (12 ml) に溶解し、窒素気流下、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60%油性) (134 mg, 3.36 mmol) およびヨウ化メチル (0.21 ml, 3.36 mmol) を加える。反応液を室温で14時間攪拌後、氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を氷水および飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー[Biotage flush-chromatography systems, KP-SIL 32-63 nm, 60A, n-ヘキサン/酢酸エチル (4/1)]にて精製して トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (50 mg, 8%, 極性分画) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17-1.31 (m, 2H), 1.39-1.52 (m, 10H), 1.57 (s, 2H), 1.95-2.12 (m, 4H), 2.19 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.26 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.31-3.63 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.67-3.81 (m, 1H), 3.86-4.03 (m, 2H).

MS (ESI) m/z 372 (M⁺+1).

[工程 2] トランス-4-[(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



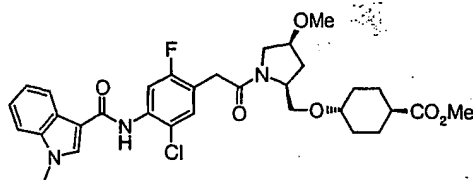
トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (50 m

g, 0.135 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に 1 N NaOH を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (59 g, 100 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.57 (m, 5H), 1.96-2.20 (m, 5H), 2.32 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.34-3.57 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.67-3.81 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.11 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 272 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



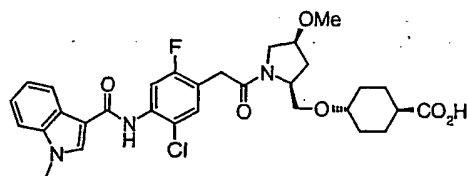
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (49 mg, 0.135 mmol)、トランス-4-[(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (59 mg, 0.135 mmol)、EDC HCl (39 mg, 0.203 mmol)、HOBt (27 mg, 0.203 mmol) およびトリエチルアミン (94 μl , 0.675 mmol) を DMF (2 ml) 中、室温で20時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣を

シリカゲル薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/アセトン (10/1) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] - (4S) -メトキシ - (2S) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル (117 mg, 100 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 5H), 2.19-2.14 (m, 5H), 2.19-2.33 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.30 and 3.33 (each s, total 3H, amide isomers), 3.46-3.61 (m, 3H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.67-3.86 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 and 4.00 (each m, total 1H, amide isomers), 4.21 and (q and m, $J = 7.1$ Hz, total 1H, amide isomers), 7.30-7.46 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.48 and 8.51 (each d, $J = 9.3$ and 9.5 Hz respectively, total 1H).

MS (ESI) m/z 614 ($M^+ + 1$), 616 ($M^+ + 3$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] - (4S) -メトキシ - (2S) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] - (4S) -メトキシ - (2S) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸メチル エス

テル (117 mg, 0.135 mmol) に THF/メタノール (2:1, 6 ml) および 1 N NaOH (2 ml) を加え、室温で16時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して、残渣に 1 N HCl を加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 [78 mg, 96% (3 steps)] を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3423, 2937, 1701, 1664, 1626, 1587, 1522, 1402 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12-1.42 (m, 4H), 1.82-2.19 (m, 7H), 3.23 and 3.26 (each s, total 3H, amide isomers), 3.44-3.83 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.94 and 4.25 (m and q, $J = 5.8$ Hz, total 1H, amid isomers), 4.03 (br, 1H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.42 and 7.45 (each d, each $J = 7.6$ Hz, total 1H, amide isomers), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 and 7.70 (d, $J = 11.2$ and 11.0 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.31 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 600 ($M^+ + 1$), 602 ($M^+ + 3$);

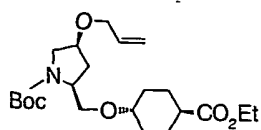
Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClFN}_3\text{O}_6 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C, 60.59; H, 6.00; N, 6.84.

Found: C, 60.60; H, 5.97; N, 6.74.

実施例 117

トランス-4-[(4S)-アリロキシ-1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

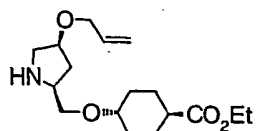
[工程 1] トランス-4-[(4S)-アリロキシ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸エチル エステルの合成



トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ヒドロキシー-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (810 mg, 2.18 mmol) を DMF (15 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に臭化アリル (0.378 ml, 4.36 mmol) および 水素化ナトリウム (60%油性、175 mg, 4.37 mmol) を徐々に加える。反応液を室温で2.5時間攪拌後、さらに臭化アリル (0.189 ml, 2.18 mmol) および水素化ナトリウム (60% 油性、88 mg, 2.18 mmol) を加え、さらに室温で2時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、1 N HClを加えて酸性にする。反応混合液を酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (2:1, v/v) 流分より トランス-4-[(4S)-アリロキシー-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (626 mg, 70%) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 412 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[(4S)-アリロキシー-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルの合成



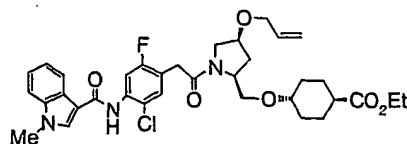
トランス-4-[(4S)-アリロキシー-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルの合成

ル) - (2S) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (308 mg, 0.75 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水溶液を加えて中和し、クロロホルム-メタノール混合液 (5:1, v/v) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(4S)-アリロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (230 mg, 99%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (m, total 4 H), 1.45 (q, $J = 11.6$ Hz, 2 H), 1.55 (m, 1H), 1.85-1.58 (series of m, total 4 H), 2.25 (m, 2H), 2.92 and 2.95 (dd, $J = 5.2, 2.8$ Hz, each, total 1 H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.62 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 4.93 (m, 2 H), 4.06 (m, 1 H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.46 (m, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 5.25 (m, 2 H), 5.88 (m, 1 H).

MS (LC-MS) m/z 312 ($M^+ + 1$)

[工程 3] トランス-4-[(4S)-アリロキシ-1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルの合成



トランス-4-[(4S)-アリロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (202 mg, 0.65 mmol) および [5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]

ル]酢酸(234 mg, 0.65 mmol) を DMF (7 ml) に溶解し、EDC HCl (188 mg, 0.98 mmol)、HOBt (2.5 mg, 0.02 mmol) および DMAP (2.5 mg, 0.02 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分より トランス-4-[(4S)-アリロキシ-1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (358 mg, 84%) を黄色油状物として得た。

IR (ATR) ν 1724, 1643, 1514 cm^{-1} ;

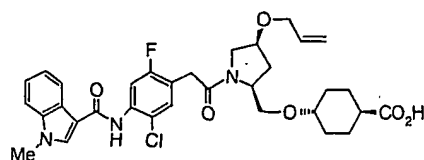
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (m, 3 H), 1.26 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.96-2.10 (series of m, total 4 H), 2.26 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 3.50-3.59 (series of m, total 3 H), 3.72 (m, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 4.10 (m, 3 H), 4.24 (m, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.88 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.50 (dd, $J = 12.4, 9.6$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 655 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{ClFN}_3\text{O}_6 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$: C, 63.82; H, 6.35; N, 6.38.

Found: C, 63.86; H, 6.32; N, 6.23.

[工程 4] トランス-4-[(4S)-アリロキシ-1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[(4S)-アリロキシ-1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (244 mg, 0.37 mmol) を THF (3.5 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (3.5 ml) を加え、50℃で5時間攪拌する。反応液を冷却し、減圧濃縮した後、1 N HCl に注いで中和する。これをクロロホルム-メタノール混合液 (5:1, v/v) にて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分より標題物 (145 mg, 63%) を白色固形物として得た。

IR (KBr) ν 2935, 1724, 1616, 1513 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.60 (m, 2 H), 1.31 (m, 2 H), 1.83-1.99 (series of m, total 4 H), 2.09 (m, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.35-3.79 (series of m, total 5 H), 3.85 (s, 3 H), 3.88-3.96 (series of m, total 3 H), 4.02-4.13 (series of m, total 2 H), 5.13 (m, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 5.87 (m, 1 H), 7.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.67 and 7.68 (d, $J = 10.8$ Hz, total 1 H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 27 ($M^+ + 1$);

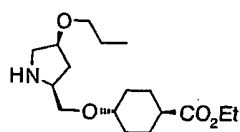
Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{ClFN}_3\text{O}_6 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 62.41; H, 6.03; N, 6.62.

Found: C, 62.33; H, 5.96; N, 6.46.

実施例 118

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-プロポキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[(4S)-プロポキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルの合成



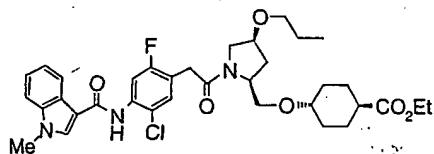
トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-アリルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (318 mg, 0.77 mmol) をエタノール (8 ml) に溶解し、5% パラジウム-炭素 (50 mg) を加え、1気圧の水素下、室温で48時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 流分より油状物 (275 mg) を得、これを塩化メチレン (7 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水溶液を加えて中和後、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(4S)-プロポキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (208 mg, 86%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.27 (m, 2 H), 1.38-1.66 (series of m, total 6 H), 1.99 (m, 3 H), 2.

07 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 2.89 and 2.92 (d, $J = 5.6$ Hz, each, total 1 H), 3.02 and 3.05 (d, $J = 2.4$ Hz, each, total 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.32 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H).

MS (ESI) m/z 314 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-プロポキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルの合成



[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (238 mg, 0.66 mmol) および トランス-4-[(4S)-プロポキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (208 mg, 0.66 mmol) を DMF (7 ml) に溶解し、EDC HCl (190 mg, 0.99 mmol)、HOBt (5 mg, 0.04 mmol) および DMAP (5 mg, 0.04 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-プロポキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (424 mg, 98%) を白色結晶性粉末として得

た。

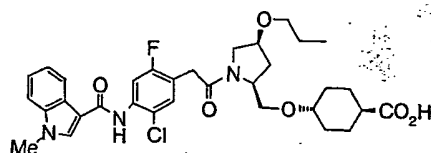
IR (ATR) ν 2935, 1726, 1647, 1514 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (m, 3 H), 1.25 (m, 4 H), 1.46 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.97-2.06 (series of m, total 6 H), 2.24 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.43 (m, 1 H), 3.49-3.59 (series of m, total 3 H), 3.72 (m, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.89 and 3.90 (series of s, total 3 H), 4.02 (m, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.81 (m, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.30 (br s, 1 H), 8.50 (m, 1 H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{ClFN}_3\text{O}_6$: C, 64.06; H, 6.61; N, 6.40.

Found: C, 63.92; H, 6.70; N, 76.24.

[工程 3] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] -(4S)-プロポキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] -(4S)-プロポキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (411 mg, 0.63 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (5 ml) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、1 N HClを加えて酸性とした後、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/

v) 流分より標題物(253 mg, 64%) を白色固形物として得た。

IR (ATR) 2935, 1724, 1616, 1513 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.84 (m, 3 H), 1.15 (m, 2 H), 1.30 (m, 2 H), 1.47 (m, 3 H), 1.85-1.98 (m, 4 H), 2.02 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.35 (m, 3 H), 3.44-3.52 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.00 (m, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 7.20 (dt, $J = 7.6, 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.25 (dt, $J = 7.7, 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.39 (dt, $J = 8.0, 3.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.66 (ddd, $J = 11.0, 6.6, 3.4 \text{ Hz}$, 1 H), 8.11 (dd, $J = 7.8, 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 8.82 (m, 1 H), 9.29 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 629 ($M^+ + 1$).

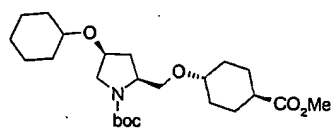
Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{ClFN}_3\text{O}_6 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 61.77; H, 6.36; N, 6.55.

Found: C, 61.73; H, 6.18; N, 6.42.

実施例 119

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



4-[(4S)-フェノキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (560 mg, 1.71 mmol) およびロジウム-アルミナ (1.30 g) をメタノール/HCl

1 (40/1, 20.5 ml) 中、室温 4 kg/cm² の水素圧下で4日間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を濾別。濾液を減圧下に溶媒留去して 4-[(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩を固形物として得た。本化合物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。

4-[(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩 (1.71 mmol) および 重曹 (862 mg, 10.3 mmol) を 1,4-ジオキサン/水 (1:1, 20 ml) 中、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (448 mg, 2.15 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (2/1) 流分より 4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (642 mg, 85%) を無色油状物として得た。

上記 4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (642 mg, 1.46 mmol) をメタノールに溶解し、ナトリウムメトキシド (789 mg, 14.6 mmol) を加え、19時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にし、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (20/1, v/v) 流分より 目的のトランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル [90 mg, 14% (3 steps)] を無色油状物として得た。

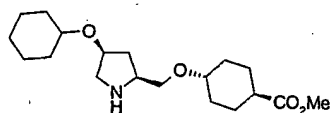
さらにシス異性体を [90 mg, 14% (3 steps); 非極性画分] を無色油状物として、および両者の混合物 (30 mg) を得た。

トランス異性体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16–1.31 (m, 8H), 1.42 (s, 9H), 1.63–2.31 (m, 14H), 3.21–3.33 (m, 3H), 3.42–3.63 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.71–4.00 (m, 1H), 4.11 (m, 1H); MS (ESI) m/z 440 ($\text{M}^+ + 1$).

シス異性体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19–1.32 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.57–2.18 (m, 13H), 2.34 (br, 1H), 3.22–3.99 (m, 1H), 4.13 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 440 ($\text{M}^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



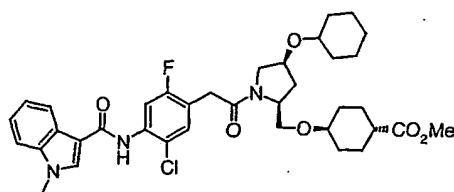
トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (90 mg, 0.205 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で19時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を塩化メチレンおよび1 N NaOHを加えてアルカリ性にした後、塩化メチレンにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (16 mg, 23%) を黄色油状物として得た。本化合物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14–1.38 (m, 7H), 1.41–1.63 (m, 4H), 1.86 (s, 2H), 1.99–2.21 (m, 5H), 2.22–2.36 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.92–3.07 (m, 2H),

3.44-3.56 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.15 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 340 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



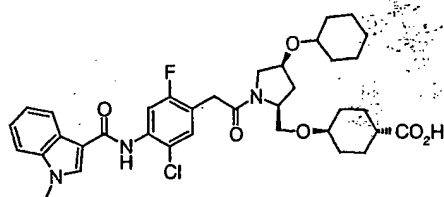
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (17 mg, 47.1 μmol)、トランス-4-[(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (16 mg, 47.1 μmol)、EDC HCl (13.5 mg, 70.7 μmol)、HOBt (9.6 mg, 70.0 μmol) およびトリエチルアミン (32.8 μl , 236 μmol) をDMF (1 ml) 中、室温で17時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/アセトン (10/1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (38 mg, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.32 (m, 8H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.72 (m, 2H),

1.83 (m, 2H), 1.94-2.31 (m, 6H), 3.20-3.34 (m, 2H), 3.42-3.59 (m, 3H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 8.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.880 and 3.883 (each s, total 3H, amide isomers), 4.18-4.28 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.27 and 8.29 (each s, total 1H, amide isomers), 8.47 and 8.50 (each d, each $J = 10.5$ Hz, total 1H, amide isomers).

MS (ESI), m/z 682 ($M^+ + 1$) 684 ($M^+ + 3$).

[工程 4] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] -(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] -(4S)-シクロヘキシルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (38 mg, 47.1 μ mol) に THF/メタノール (2:1, 3 ml) および 1 N NaOH (1 ml) を加え、室温で13時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を1 N HClで処理して酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (34 mg, 100%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.13-2.22 (m, 14H), 3.22 (m, 1H), 3.50-3.86 (m, 4

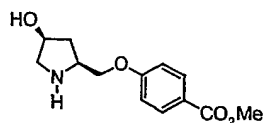
H), 3.89 (s, 3H), 3.99-4.33 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.42 and 7.45 (each d, each $J = 7.1$ Hz total 1H, amide isomers), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 and 7.70 (each d, $J = 11.0$ and 10.5 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.30 and 8.31 (each s, total 1H, amide isomers), 9.31 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 669 ($M^+ + 1$), 671 ($M^+ + 3$).

実施例 120

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 4-[(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル 塩酸塩の合成

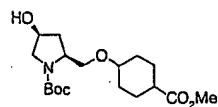


4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (1.0 g, 2.85 mmol) に 4 N HCl-ジオキサン (10 ml) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去。得られる残渣にエーテルを加えて結晶化させる。析出結晶を減圧濾取、減圧乾燥して4-[(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル 塩酸塩(660 mg, 80%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.75 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 3.09-3.23 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 4.43 (m, 1 H), 5.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H).

MS (ESI) m/z 252 ($M^+ + 1$).

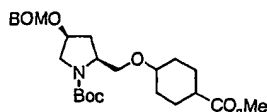
[工程 2] 4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



4-[(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル 塩酸 (660 mg, 2.29 mmol) をメタノール-酢酸 (10:1, 33 ml) に溶解し、ロジウム-アルミナ (500 mg) を加え、室温、4 気圧で48時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒をろ去後、濾液を減圧下に溶媒留去。得られる残渣をアセトニトリル-水 (1:1, 50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (637 μ l, 4.58 mmol) および ジーtert-ブチル ジカーボネート (600 mg, 2.75 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液をクロロホルム (2 x 200 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1) 流分より4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (818 mg, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-2.36 (series of m, 20 H), 3.34-4.21 (series of m, 8 H), 4.81-5.08 (m, 2 H).

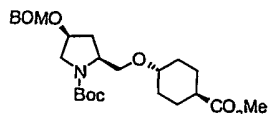
[工程 3] 4-[(4S)-ペンジロキシメトキ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (818 mg, 2.29 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、ベンジル クロロメチル エーテル (476 μ l, 3.44 mmol) およびDIEA (599 μ l, 3.44 mmol) を加え、15時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、水 (50 ml) を加えた後、クロロホルム (200 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル (10:1) 流分より4-[(4S)-ベンジルオキシメトキシ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.07 g, 98%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 478 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[(4S)-ベンジルオキシメトキシ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

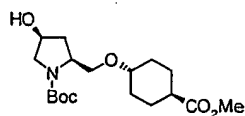


4-[(4S)-ベンジルオキシメトキシ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.07 g, 2.24 mmol) をメタノール (50 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (363 mg, 6.72 mmol) を加え、窒素気流下に、15時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、1 N HCl (100 ml) に注ぎ、クロロホルム (2 \times 200 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して1,4-シスおよびトランス-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (約 1:1) の混合物として得た。

トランスは、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 流分よりトランス-4-[(4S)-ベンジルオキシメトキ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル (400 mg, 37%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (m, 2 H), 1.45 (m, 11 H), 1.98-2.25 (m, 7 H), 3.24-3.96 (series of m, total 9 H), 4.60 (s, 2 H), 4.77 (m, 2 H), 7.28-7.38 (m, 5 H).

[工程 5] トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

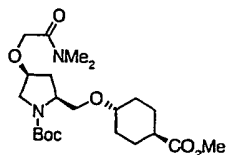


トランス-4-[(4S)-ベンジルオキシメトキ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (390 mg, 0.817 mmol) をメタノール (50 ml) に溶解し、5% パラジウム/炭素 (400 mg) を加え、室温で15時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1) 流分よりトランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (281 mg, 96%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (m, 2 H), 1.46 (m, 11 H), 1.86-2.36 (series of m, 7 H), 3.31-3.63 (series of m, 4 H), 3.66 (s, 3 H), 3.92-4.21 (series of m, 3 H), 4.85 and 5.06 (d, $J = 11.5$ Hz, each, total 1 H).

MS (ESI) m/z 358 ($M^+ + 1$).

[工程 6] トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



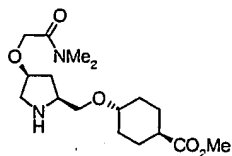
トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (280 mg, 0.780 mmol) に DMF (10 ml) および N,N-ジメチル ブロモアセタミド (195 mg, 1.18 mmol) を加え、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (62 mg, 1.56 mmol) を徐々に加える。反応混合液を室温で1時間攪拌後、1 N HCl (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル (200 ml) にて抽出。抽出液を飽和食塩水 (2 × 100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル (1:1) 流分よりトランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (247 mg, 72%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (m, 2 H), 1.45 (m, 11 H), 1.98 (m, 5 H), 2.25 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.22 (m, 1 H), 3.43 (m, 2 H), 3.50-3.96 (series of m, 6 H, including s, 3 H, at δ : 3.66), 4.12 (m, 3 H).

MS (ESI) m/z 443 ($M^+ + 1$).

[工程 7] トランス-4-[(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジ

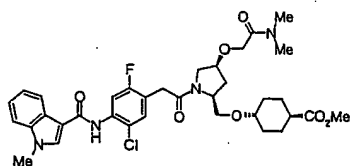
ニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (245 mg, 0.554) にジオキサン(10 ml) および 4 N HCl/ジオキサン (10 ml) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (210 mg, 100 %) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 343 ($M^+ + 1$).

[工程 8] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



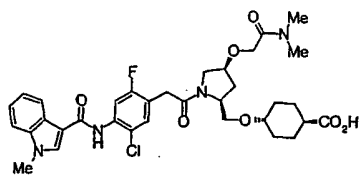
トランス-4-[(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (210 mg, 0.554 mmol) を DMF (10 ml) 中、トリエチルアミン (771 μ l, 5.54 mmol)、[5-クロロ-2-フルオロ

ロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (200 mg, 0.554 mmol)、EDC HCl (159 mg, 0.831 mmol)およびHOBt (112 mg, 0.831 mmol)を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (200 ml) および水 (100 ml)を加える。分離した有機層を飽和食塩水 (100 ml)洗淨、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (288 mg, 76%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.84-2.31 (series of m, 7 H), 2.96-3.01 (m, 6 H), 3.22 (m, 1 H), 3.50-4.23 (series of m, 17 H), 7.27 (m, 4 H), 7.80 (s, 1 H), 8.12-8.14 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.49 (dd, J = 12.0, 8.6 Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 685 (M⁺+1)

[工程 9] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-ジメチルカルバモイルメトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (280 mg, 0.4

09 mmol) に THF (5 ml) および 0.25 N NaOH (3.3 ml, 0.825 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を 1 N HCl (100 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール (5:1, 2 × 100 ml) にて抽出。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をクロロホルムに溶解し、結晶が析出するまで徐々にヘキサンを加える。析出結晶を減圧濾取、減圧乾燥して標題物 (180 mg, 66%) を淡黄色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16-1.37 (m, 4 H), 1.85-2.17 (m, 7 H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3 H), 2.92 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 3.17-4.22 (series of m, 14 H), 7.20-7.30 (m, 2 H), 7.44 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H).

MS (FAB) m/z 671 (M⁺+1);

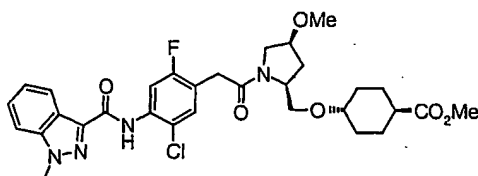
Anal. Calcd for C₃₄H₄₀ClFN₄O₇ · 0.75 H₂O: C, 59.64; H, 6.11; N, 8.18.

Found: C, 60.03; H, 6.16; N, 7.82.

実施例 121

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル] アセチル] - (4S) -メトキシ- (2S) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル] アセチル] - (4S) -メトキシ- (2S) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

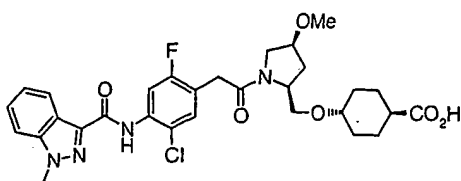


[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (133 mg, 0.369 mmol)、トランス-4-[(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (100 mg, 0.369 mmol)、EDC HCl (106 mg, 0.554 mmol)、HOBT (75 mg, 0.554 mmol) およびトリエチルアミン (0.26 ml, 1.85 mmol) を DMF (3 ml) 中、室温で14時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲル薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製[クロロホルム/アセトン (20/1)で展開]し、トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (166 mg, 73%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.13-1.52 (m, 4H), 1.90-2.16 (m, 6H), 2.89 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.30 and 3.33 (each s, total 3H, amide isomers), 3.42-3.59 (m, 3H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.67-4.03 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.48 and 8.52 (each d, each J = 10.0 Hz, total 1H, amide isomers), 9.49 (d, J = 4.2 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 615 (M⁺+1), 617 (M⁺+3).

[工程 2] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル(166 mg, 0.270 mmol)をTHF/メタノール(2:1, 6 ml)混合液に溶解し、1 N NaOH(2 ml)を加え、室温で17時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物(130 mg, 80%)を淡黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3363, 2937, 2862, 1726, 1685, 1643, 1621, 1587, 1527, 1406 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12-1.42 (m, 4H), 1.82-2.22 (m, 7H), 3.16 (m, 1H), 3.22 and 3.26 (each s, total 3H, amide isomers), 3.43-3.99 (m, 6H), 4.02 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 and 7.50 (each d, each $J = 7.3$ Hz, total 1H, amide isomers), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.04 and 8.06 (each d, each $J = 11.3$ Hz, 1H, amide isomers), 8.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.72 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 601 ($M^+ + 1$), 603 ($M^+ + 3$);

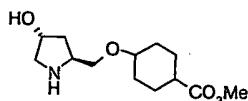
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 59.06; H, 5.78; N, 9.18; Cl, 5.81; F, 3.11.

Found: C, 58.80; H, 5.64; N, 9.03; Cl, 6.00; F, 3.08.

実施例 122

トランス-4-[(4R)-ヒドロキシ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

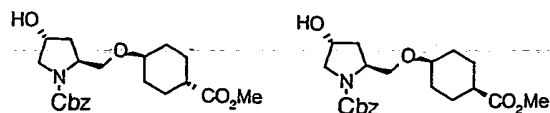
[工程 1] 4-[(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステル (4.016 g, 11.43 mmol) を塩化メチレン (60.0 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリフルオロ酢酸 (30 ml) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去。残渣をエタノール (80 ml) に溶解し、ロジウム-アルミナ (5%, 1.01 g) をオートクレーブ中、9.5 kgf/cm² の水素下に、20時間接触水素下を行う。反応液をセライトを用いて、触媒を除去し、減圧下に溶媒を留去する。クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) に溶解し、これを飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して4-[(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (2.46 g, 86%) を褐色油状物として得、本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10-2.45 (total 11H, series of m), 3.13-3.90 (total 9H, series of m, including 3H, s at δ : 3.65), 4.17 (1H, m), 4.65 (1H, m), 9.37 (1H, bs, NH).

[工程 2] トランス- および シス- 4-[N-カルボベンゾキシ-(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

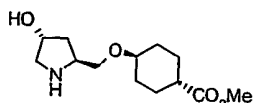


4-[(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (2.46 g, 9.790 mmol) を塩化メチレン (50.0 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にカルボベンゾキシクロリド (30~35% toluene solution, 8.70 ml, 14.68 mmol) および飽和重曹水溶液 (2.5 ml) を加え、室温で2日間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、これを1N HCl洗淨、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 流分よりトランス- および シス- のジアステオ異性体の混合物として得た。両者は、シリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィーにて分離可能であり、ヘキサン-酢酸エチル (1:3, v/v) 流分よりトランス-4-[N-カルボベンゾキシ-(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (555.1 mg, 15%) および シス-4-[N-カルボベンゾキシ-(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (2.14 g, 57%) をそれぞれ得た。

¹H-NMR (CDCl₃) (トランス-異性体) δ : 1.09-1.30 (2H, m), 1.31-1.52 (2H, m), 1.55-1.83 (3H, m), 1.83-2.09 (3H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.40-3.73 (total 7H, m, including 3H, s at δ : 3.67), 4.12 (1H, bs), 4.49 (1H, bs), 5.01-5.28 (2H, m), 7.33 (5H, m, ArH);

¹H-NMR (CDCl₃) (シス-異性体) δ : 1.30-1.51 (2H, m), 1.52-1.88 (total 6H, m), 1.90-2.12 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.31 (1H, m), 3.27-3.78 (total 8H, m, including 3H, s at δ : 3.64), 4.12 (1H, bs), 4.52 (1H, bs), 5.00-5.28 (2H, m), 7.31 (5H, m, ArH).

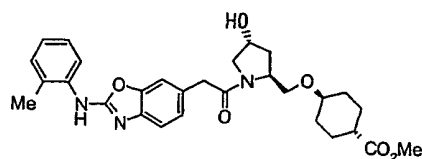
[工程 3] トランス-4-[(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルの合成



トランス-4-[N-カルボベンゾキシ-(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (555.1 mg, 1.418 mmol) をエタノール (11 ml) に溶解し、5% パラジウム/炭素 (wet, 100 mg) を加え、室温で常圧接触還元を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (361.6 mg, crude) を得、本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12-1.32 (3H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.74-1.93 (3H, m), 1.93-2.30 (3H, m), 2.82-3.58 (total 6H, series of m), 3.66 (3H, s, OMe), 4.40 (1H, bs).

[工程 4] トランス-4-[(4R)-ヒドロキシ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

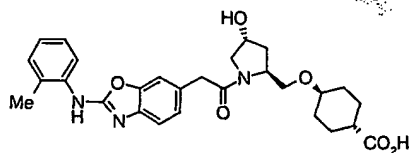


トランス-4-[(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (50.5 mg, 0.201 mmol)、[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (56.7 mg, 0.201 mmol)、HOBt (5.4 mg, 0.040 mmol) を DMF (2.0 ml) に溶解し、EDC HCl (57.8 mg, 0.301 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを1N HCl洗淨、

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲル薄層板を用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分より トランス-4-[(4R)-ヒドロキシ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]- (2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (55.5 mg, 53%) を透明な油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01-1.19 (2H, m), 1.29-1.50 (2H, m), 1.79-2.06 (6H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 2.35 (3H, s, ArMe), 3.12 (1H, m), 3.32-3.59 (3H, m), 3.61 (3H, s, OMe), 3.71 (2H, s, CH_2), 3.79 (1H, dd, $J = 4.4, 10.0$ Hz, CH_2), 4.36 (1H, m), 4.52 (1H, m), 7.01-7.45 (total 8H, series of m, ArH, NH).

[工程 5] トランス-4-[(4R)-ヒドロキシ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]- (2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[(4R)-ヒドロキシ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]- (2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (55.5 mg, 0.106 mmol) を THF (1.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (1.0 ml) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HCl (0.3 ml)を加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、50℃で減圧乾燥して標題物 (39.3 mg, 73%) を淡褐色固形物として得た。

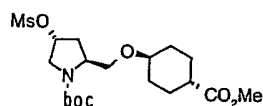
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.98-1.39 (4H, m), 1.72-2.03 (6H, m), 2.11 (1H,

m), 2.29 (3H, s, ArMe), 3.04-3.95 (8H, m), 4.09 (1H, m), 4.25, 4.32 (total 1H, m), 7.00-7.87 (total 8H, series of m, ArH, NH), 9.75 (1H, bs, CO₂H).

MS (ESI) m/z 508 (M⁺ +1).

実施例 123

トランス-4-[1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:
[工程 1] トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

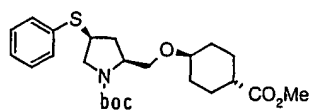


トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (301.6 mg, 0.844 mmol) を塩化メチレン (6.0 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリエチルアミン (0.47 ml, 3.375 mmol) および メタンスルフォニル クロリド (0.13 ml, 1.687 mmol) を加え、同温度で2.5時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、これを1N HCl洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (361.1 mg, 98%) を無色透明な油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12-1.27 (2H, m), 1.35-1.52 (10H, m, including 9H, s at δ : 1.45), 1.64 (1H, m), 1.90-2.05 (4H, m), 2.18-2.40 (3H, m), 3.01

(3H, s, MeSO_3), 3.17 (1H, m), 3.43-3.85 (total 7H, m, including 3H, s at δ : 3.64), 3.95-4.12 (1H, m), 5.25 (1H, m, MsOCH).

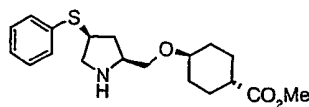
[工程 2] トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



フッ化セシウム (125.9 mg, 0.829 mmol) を、180 °Cで40分 間減圧乾燥。反応容器を窒素気流下で室温まで放冷する。これにDMF (3.0 ml)およびチオフエノール (0.11 ml, 1.078 mmol)を加え、室温攪拌下に、トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (361.1 mg, 0.829 mmol) の DMF (3.5 ml) 溶液を滴下する。反応混合液をさらに50°Cで18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (8:1, v/v) 流分より トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (367.2 mg, 98%) を無色透明な油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.32 (2H, m, CH_2), 1.35-1.56 (11H, m, including 9H, s at δ : 1.46), 1.93-2.10 (5H, m, CH_2 , CH), 2.27 (1H, m, CH_2), 2.45 (1H, m, CH_2), 3.14-3.27 (2H, m), 3.44-3.79 (total 6H, m, including 3H, s at δ : 3.67), 3.81-4.07 (2H, m), 7.20-7.45 (total 5H, series of m, Ar H).

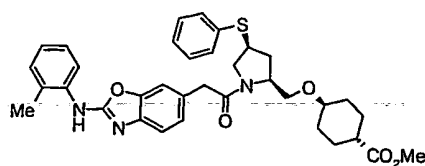
[工程 3] トランス-4-[(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (367.2 mg, 0.817 mmol) を塩化メチレン (7.0 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリフルオロ酢酸 (3.5 ml) を加え、反応液をさらに室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をクロロホルムで希釈し、これを飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去してトランス-4-[(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (256.3 mg, 90%) を得、本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17-1.33 (2H, m), 1.35-1.55 (3H, m), 1.91-2.18 (5H, m, CH₂, CH, NH), 2.19-2.39 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J = 4.8, 11.6 Hz, CH₂), 3.13-3.33 (3H, m), 3.38-3.54 (2H, m), 3.65 (3H, s, OMe), 3.68 (1H, m), 7.11-7.40 (total 5H, series of m, ArH).

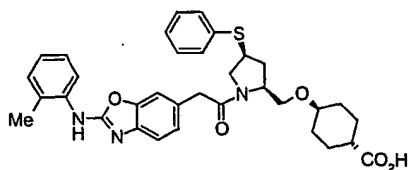
[工程 4] トランス-4-[1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(256.3 mg, 0.733 mmol), [2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸(207.0 mg, 0.733 mmol)、HOBt (19.8 mg, 0.147 mmol) を DMF (9.0 ml) に溶解し、室温攪拌下にEDC HCl (210.9 mg, 1.100 mmol) を加え、反応液をさらに室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを 1N HCl洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (15:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (quantitative yield) を淡褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04-1.29 (2H, m), 1.30-1.51 (2H, m), 2.78-2.12 (5H, m), 2.19 (1H, m), 2.34 (3H, s, ArMe), 2.37 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 10.0 Hz), 3.49 (1H, m), 3.55-3.67 (6H, m, including 3H, s at δ : 3.61), 3.71 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.22 (1H, m), 6.95-7.10 (2H, m, ArH), 7.15-7.40 (9H, m, ArH), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.99 (1H, s, NH).

[工程 5] トランス-4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸
メチル エステル (187.2 mg, 0.305 mmol) を THF (4.0 ml) に溶解し、0.25N
NaOH (4.0 ml) を加え、室温で2日間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して
得られる残渣に1N HCl (1.5 ml) を加えて酸性とし、析出結晶を減圧濾取、水洗
後、50℃で減圧乾燥して標題物 (160.3 mg, 88%) をアモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 1693, 1639, 1573, 1438 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.00-1.21 (2H, m), 1.22-1.38 (2H, m), 1.75-1.97 (5
H, m), 2.11 (1H, m), 2.30 (3H, s, ArMe), 2.42 (1H, m), 3.01-4.15 (total
9H, series of m), 7.01 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.08 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz,
ArH), 7.20-7.44 (9H, m, ArH), 7.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 9.62 (1
H, br s).

MS (ESI) m/z 600 ($M^+ + 1$);

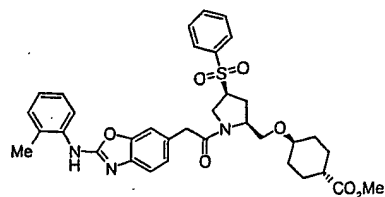
Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 67.08; H, 6.29; N, 6.90; S, 5.27.

Found: C, 67.02; H, 6.05; N, 6.84; S, 5.29.

実施例 124

トランス-4-[1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

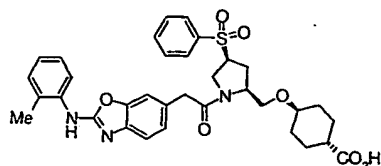


トランス-4-[1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル(282.9 mg, 0.461 mmol) を塩化メチレン (6.0 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に m-クロロ過安息香酸 (198.9 mg, 1.152 mmol) を加え、反応液を同温度で3.5時間および室温で5時間攪拌する。反応液をクロロホルム-メタノール (10:1, v/v) で希釈し、これを飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (15:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル(quantitative yield) を淡褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95-1.55 (4H, m), 1.70-2.50 (total 10H, series of m, including total 3H, s at δ : 2.34 and 2.37), 3.00-4.34 (total 12H, series of m, including 3H, s at δ : 3.63), 6.85-8.15 (total 13H, series of m, ArH, NH).

MS (ESI) m/z 646 (M⁺ +1).

[工程 2] トランス-4-[1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フェニルスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(297.6 mg, 0.461 mmol) を THF (6.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (6.0 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HCl (1.7 ml)を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、50℃で減圧乾燥して標題物 (268.4 mg, 92%)をアモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 1695, 1639, 1575, 1446 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.97-1.22 (2H, m), 1.22-1.40 (2H, m), 1.73-1.98 (4H, m), 2.07-2.25 (3H, m), 2.30 (3H, s, ArMe), 3.03-4.45 (total 9H, series of m), 6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.08 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.24 (4H, m, ArH), 7.65-7.96 (total 6H, series of m, ArH), 9.64 (1H, br s).

MS (ESI) m/z 632 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 63.29; H, 6.01; N, 6.51; S, 4.97.

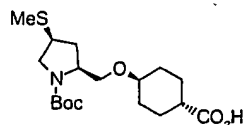
Found: C, 63.15; H, 5.71; N, 6.33; S, 4.95.

実施例 125

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メチルチオ-(2

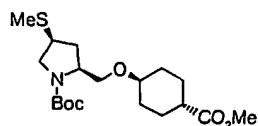
S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (95.3 mg, 0.219 mmol) を DMF (2.0 ml) に溶解し、窒素気流下、室温でナトリウムチオメトキシド (46.0 mg, 0.656 mmol) を加え、反応混合液を60℃で18時間攪拌する。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈する。酢酸エチル溶液を1N HCl洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (77.2 mg, 95 %) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17-1.34 (2H, m), 1.37-1.55 (11H, m, including 9H, s at δ : 1.46), 1.91 (1H, m), 1.96-2.10 (4H, m), 2.13 (3H, s, SMe), 2.30 (1H, m), 2.38 (1H, m), 3.07-3.18 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.43-4.06 (total 4H, series of m).

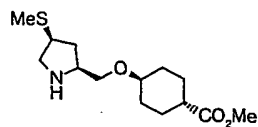
[工程 2] トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (77.2 mg, 0.207 mmol) をベンゼン (5.0 ml) およびメタノール (0.5 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリメチルシリルジアゾメタン (2 M-ヘキサン溶液、1ml) を加え、室温で30分攪拌する。反応液に0℃で酢酸を加える。反応液を減圧下に溶媒留去し、酢酸エチルで希釈する。酢酸エチル溶液を飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (75.6 mg, 94%) を淡黄色油状物として得た。本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15-1.32 (2H, m), 1.36-1.54 (11H, m, including 9H, s at δ : 1.46), 1.85-2.08 (5H, m), 2.13 (3H, s, SMe), 2.26 (1H, m), 2.38 (1H, m), 3.05-3.16 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.42-4.05 (total 7H, series of m, including 3H, s at δ : 3.66).

[工程 3] トランス-4-[(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

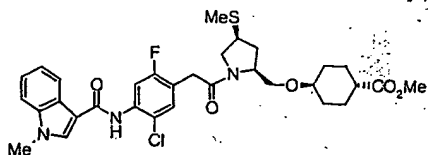


トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (75.6 mg, 0.195 mmol) 塩化メチレン (4.0 ml) に溶解し、0℃でトリフルオロ酢酸 (2.0 ml) を加えた後、反応混合液を室温で5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得

られる残渣をクロロホルムで希釈し、これを飽和重曹水溶液で中和後、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 混合液にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウム硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去してトランス-4-[(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルを淡黄色油状物として得た。本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.52 (6H, m), 1.94-2.12 (7H, m, including 3H, s at δ : 2.10), 2.20-2.31 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J = 8.0, 14.0 Hz), 3.11-3.32 (4H, m), 3.43 (1H, dd, J = 6.2, 9.4 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 5.0, 9.4 Hz).

[工程 4] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

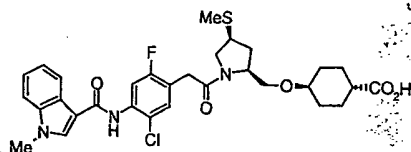


トランス-4-[(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (161.6 mg, 0.562 mmol) を DMF (7.0 ml) に溶解し、[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (202.8 mg, 0.562 mmol)、HOBt (15.2 mg, 0.112 mmol) および EDC HCl (161.7 mg, 0.843 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを順次 1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) 流分よりトランス-

4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (328.8 mg, 93 %) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09-1.33 (2H, m), 1.36-1.54 (2H, m), 1.90-2.11 (5H, m), 2.15 (3H, s, SMe), 2.17-2.59 (total 2H, series of m), 3.11-3.23 (2H, m), 3.30 (1H, dd, $J = 10.0$ Hz), 3.52-3.98 (total 11H, series of m, including 3H, s at δ : 3.62 and 3H, s at 3.89), 4.19-4.44 (total 1H, m), 7.30-7.46 (4H, m), 7.81 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.14 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.51 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz).

[工程 5] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (146.6 mg, 0.234 mmol) をTHF (3.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (3.0 ml) およびメタノール (0.5 ml) を加え、室温で5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、1N HClを加えて中和する。析出結晶を減圧濾取、水洗後、50℃で減圧乾燥して標題物 (135.0 mg, 94%) を白色アモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 2935, 1641, 1517 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.08-1.43 (4H, m), 1.76-2.05 (5H, m), 2.14 (3H, s,

SMe), 2.16 (1H, m), 2.35 (1H, m), 3.09-3.47 (4H, m), 3.55-3.66 (2H, m), 3.71 (1H, s), 3.80-4.38 (total 5H, series of m, including 3H, s, at δ : 3.89), 7.22 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.70 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.31 (1H, s), 9.32 (1H, s).

MS (ESI) m/z 616 ($M^+ + 1$);

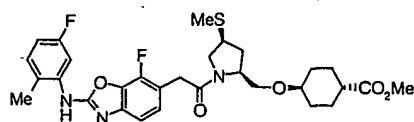
Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_5S \cdot 0.5H_2O$: C, 59.56; H, 5.80; N, 6.72; Cl, 5.67; F, 3.04; S, 5.13.

Found: C, 59.39; H, 5.53; N, 6.78; Cl, 5.74; F, 2.99; S, 5.12.

実施例 126

トランス-4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

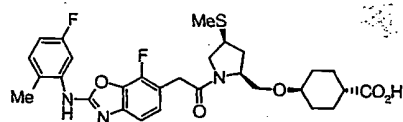


トランス-4-[1-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキシルカルボン酸 メチル エステル(169.4 mg, 0.589 mmol) を DMF (7.0 ml) に溶解し、[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (187.6 mg, 0.589 mmol)、HOBt (15.9 mg, 0.118 mmol) および EDC HCl (169.5 mg, 0.884 mmol) を室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを順次 1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾

乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) 流分より トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (336.0 mg, 97 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.35 (2H, m), 1.36-1.55 (2H, m), 1.90-2.61 (total 13H, series of m, including 3H, s at δ : 2.15 and 3H, s at δ : 2.32), 3.13-3.25 (2H, m), 3.31 (1H, dd, $J = 9.6$ Hz), 3.54-3.80 (total 7H, series of m, including 3H, s at δ : 3.65), 3.87-4.00 (1H, m), 4.20-4.45 (total 1H, m), 6.75 (1H, m), 6.98 (1H, br s), 7.07-7.18 (2H, m), 7.24 (1H, m), 8.11 (1H, dd, $J = 2.8, 11.2$ Hz).

[工程 2] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (153.5 mg, 0.261 mmol) を THF (3.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (3.0 ml) を加え、室温で8時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し1N HClを加えて中和する。析出結晶を減圧濾取、水洗後、50℃で減圧乾燥して標題物 (138.8 mg, 93%) を白色アモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 2935, 1639, 1577 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.05-1.43 (4H, m), 1.64-2.04 (5H, m), 2.13 (3H, s,

SMe), 2.15 (1H, m), 2.30 (3H, s, ArMe), 2.33 (1H, m), 2.95-3.40 (3H, m), 3.54-3.82 (total 4H, series of m), 3.83-4.38 (total 2H, series of m), 6.90 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.21 (1H, dd, $J = 3.2, 8.4$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 3.2, 11.2$ Hz), 10.05 (1H, br s, N H), 12.05 (1H, br s, CO₂H).

MS (ESI) m/z 574 ($M^+ + 1$);

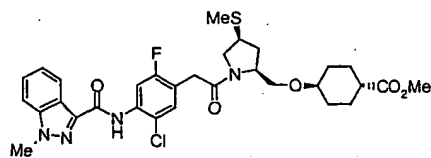
Anal. Calcd for C₂₉H₃₃F₂N₃O₅S 0.5H₂O: C, 59.78; H, 5.88; N, 7.21; F, 6.52; S, 5.50.

Found: C, 59.89; H, 5.65; N, 7.21; F, 6.43; S, 5.44.

実施例 127

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸;

[工程 1] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

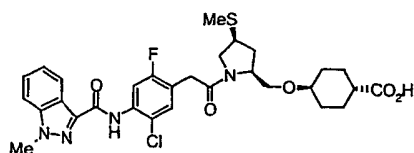


トランス-4-[(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキシルカルボン酸 メチル エステル(163.2 mg, 0.568 mmol) を DMF (7.0 ml) に溶解し、[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸(205.4 mg, 0.568 mmol)、HOBt (15.3 mg, 0.114 mmol) および EDC HCl (163.3 mg, 0.852 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液反応液

を酢酸エチルで希釈し、これを順次 1N HCl および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (348.7 mg, 97 %) 淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10-1.33 (2H, m), 1.37-1.55 (2H, m), 1.92-2.11 (5H, m), 2.15 (3H, s, SMe), 2.25 (1H, m), 2.33-2.59 (total 1H, m), 3.12-3.36 (3H, m), 3.52-3.99 (total 8H, series of m, including 3H, s at δ : 3.62), 4.17 (3H, s), 4.19-4.45 (total 1H, m), 7.29-7.42 (2H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 12.0 Hz), 9.50 (1H, s).

[工程 2] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (154.7 mg, 0.245 mmol) を THF (3.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (3.0 ml) および メタノール (1.0 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し1N HClを加えて中和する。析出

結晶を減圧濾取、水洗後、50℃で減圧乾燥して標題物(132.2 mg, 87%) を白色アモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 2937, 1621, 1529 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.07-1.42 (4H, m), 1.62-2.41 (total 10H, series of m, including 3H, s, at δ : 2.14), 2.95-3.47 (total 3H, series of m), 3.52-3.92 (total 4H, series of m), 4.00-4.39 (total 5H, series of m, including 3H, s, at δ : 4.22), 7.37 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 6.4, 11.2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.73 (1H, s, NH), 12.05 (1H, br s, CO_2H).

MS (ESI) m/z 617 (M^++1);

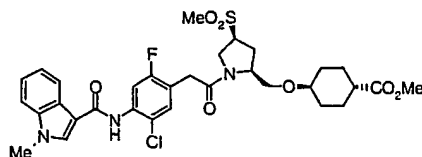
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 57.55; H, 5.63; N, 8.95; Cl, 5.66; F, 3.03; S, 5.12.

Found: C, 57.69; H, 5.43; N, 8.92; Cl, 5.67; F, 3.04; S, 5.18.

実施例 128

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

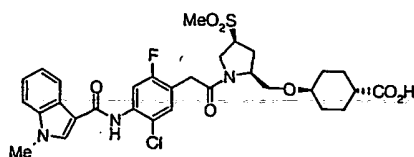
[工程 1] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (182.2 mg, 0.289 mmol) を塩化メチレン (4.0 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にm-クロロ過安息香酸 (149.7 mg, 0.867 mmol) を加え、同温度で2時間攪拌する。反応液をクロロホルム-メタノール (10:1, v/v) で希釈し、これを飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲル薄層板を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (159.1 mg, 83%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09-1.34 (2H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 1.88-2.14 (5H, m), 2.27 (1H, m), 2.42-2.67 (total 1H, m), 2.92 and 2.94 (total 3H, s, SO_2Me), 3.14-3.33 (2H, m), 3.44-3.95 (total 11H, series of m, including total 3H, s at δ : 3.62 and 3.67, and 3H, s at 3.90), 4.04-4.60 (total 2 H, series of m), 7.30-7.47 (4H, m), 7.83 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.31 (1 H, s), 8.53 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz).

[工程 2] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (159.1 mg, 0.240 mmol) を THF (3.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (3.0 ml) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣に1N HClを加えて、中和する。析出結晶を減圧濾取、水洗後、35℃で3日間減圧乾燥。粗結晶をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分より標題物 (107.4 mg, 69%) を淡褐色アモルファスとして得た。

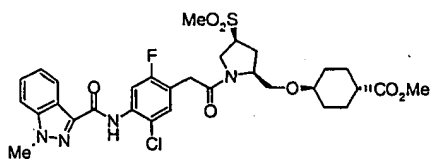
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.07-1.45 (4H, m), 1.72-2.06 (5H, m), 2.06-2.49 (2H, m), 3.04 and 3.06 (total 3H, s, SO₂Me), 3.13-4.50 (total 12H, series of m, including 3H, s at δ : 3.89), 7.22 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.31 (1H, s), 9.33 (1H, s, NH), 12.09 (1H, br s, CO₂H).

MS (ESI) m/z 648 (M⁺ +1).

実施例 129

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 :

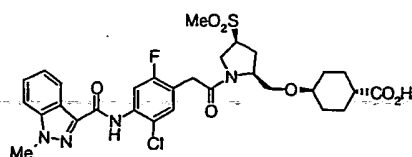
[工程 1] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メチルチオ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (194.0 mg, 0.307 mmol) を塩化メチレン (4.0 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にm-クロロ過安息香酸(159.1 mg, 0.922 mmol) を加え、同温度で3時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを順次、亜硫酸ナトリウム水溶液および飽和重曹水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (quantitative yield) を白色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12-1.33 (2H, m), 1.37-1.55 (2H, m), 1.92-2.13 (4H, m), 2.20-2.67 (total 3H, series of m), 2.92 and 2.95 (total 3H, s, SO₂Me), 3.25 (1H, m), 3.46-3.92 (total 9H, series of m, including total 3H, s at δ : 3.63 and 3.66), 4.14 (1H, m), 4.18 (3H, s, NMe), 4.39 and 4.55 (total 1H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.42-7.54 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 12.4 Hz), 9.51 (1H, s).

[工程 2] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-メタンスルフォニル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (203.8 mg, 0.307 mmol) を THF (4.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (4.0 ml) およびメタノール (0.5 ml) を加え、室温で3.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣に1N HClを加えて中和後、水で希釈して クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分より標題物 (quantitative yield) を白色アモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 2935, 1621, 1525 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11-1.34 (2H, m), 1.38-1.57 (2H, m), 1.80-2.14 (5H, m), 2.30 (1H, m), 2.49 and 2.60 (total 1H, m), 2.92 and 2.95 (total 3H, s, SO_2Me), 3.25 (1H, m), 3.46-3.92 (6H, m), 4.06-4.60 (total 5H, series of m, including 3H, s at δ : 4.17), 7.29-7.42 (2H, m), 7.42-7.55 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 12.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.51 (1H, s).

MS (ESI) m/z 649 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{HCl}$: C, 50.55; H, 5.16; N, 7.86; Cl, 12.43; F, 2.67; S, 4.50.

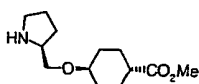
Found: C, 50.53; H, 4.75; N, 7.62; Cl, 12.43; F, 2.62; S, 4.40.

実施例 130

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカル

ボン酸：

【工程 1】 トランス-4-[(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



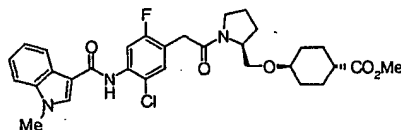
4-[(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (2.0 g, 7.36 mmol) を酢酸-メタノール (1:10, 55 ml) に溶解し、ロジウム/アルミナ (1 g) を加え、室温3.8 気圧で15時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒を留去して4-[(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.71 g) を無色油状物として得た。本化合物をアセトニトリル-水 (1:1, 40 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.6 mmol) およびジ-tert-ブチル ジカーボネート (1.7 g, 7.80 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を酢酸エチル(300 ml)で希釈し、これを順次 1 N HCl (100 ml) および飽和食塩水 (100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (2.26 g) を無色油状物として得た。本油状物をメタノール (50 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (1.07 g, 19.9 mmol) を加え、15時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、1 N HCl (100 ml) に注ぎ、クロロホルム (2 × 100 ml) にて抽出。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた油状の残渣をメタノール/ベンゼン (1:4, 60ml) に溶解し、室温攪拌下に (トリメチルシリル) ジアゾメタン (2M-ヘキサン溶液) を、カルボン酸の消失をTLCで確認するまで徐々に加える。反応液を減圧下に溶媒留去して1:1 のシス異性体およびトランス異性体の混合物の4-[(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカ

ルボン酸 メチル エステルを油状物として得た。トランス-異性体はフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage) で精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 流分よりトランス-異性体を得、これをトリフルオロ酢酸 (5 ml) および塩化メチレン (5 ml) に溶解し、室温で15分攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去。得られる残渣を飽和重曹水溶液で中和した後、クロロホルム (200 ml) にて抽出。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (504 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.29 (m, 2H), 1.34-1.51 (m, 3 H), 1.66-2.10 (series of m, 7 H), 2.23-2.31 (m, 1 H), 2.83-2.89 (m, 1 H), 2.95-3.01 (m, 1 H), 3.20-3.28 (m, 2 H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 3.44-3.48 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H).

MS (ESI) m/z 242 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



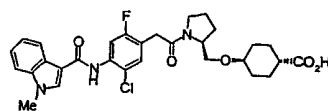
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (344 mg, 0.953 mmol) および トランス-4-[(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (230 mg, 0.953 mmol) を DMF (10 ml) 中、EDC HCl (274 mg, 1.43 mmol)、DMAP (触媒量) および HOBt (触媒量) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (200 ml) および飽

和食塩水 (100 ml) を加え、有機層を分離する。有機層を飽和食塩水 (100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる、クロロホルム-酢酸エチル (4:1) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (556 mg, 100%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-2.32 (series of m, 13 H), 3.15-4.25 (series of m, 14 H), 7.32-7.44 (m, 4 H), 7.81 (m, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.29 (br s, 1 H), 8.48-8.52 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 584 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (556 mg, 0.953 mmol) に THF (10 ml) および 0.25 N NaOH (10 ml, 2.50 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を1 N HCl (100 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール (5:1, 2×100 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をクロロホルムおよびヘキサンを加え、析出結晶を減圧濾取、減圧乾燥して標題物 (400 mg, 74%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13-2.34 (series of m, 13 H), 3.16-4.24 (series o

f m, total 11 H), 7.32-7.44 (m, 4 H), 7.81 (s, 1 H), 8.11-8.14 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.46-8.51 (m, 1 H).

MS (FAB) m/z 570 ($M^+ + 1$);

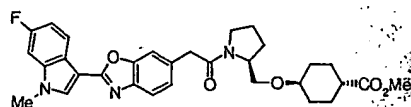
Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}ClN_3O_5 \cdot 0.25 H_2O$: C, 62.71; H, 5.88; N, 6.96.

Found: C, 62.55; H, 5.99; N, 6.96.

実施例 131

トランス-4-[1-[[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



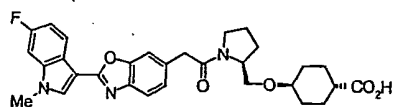
[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (200 mg, 0.617 mmol) およびトランス-4-[(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (149 mg, 0.617 mmol) を DMF (10 ml) 中、EDC HCl (177 mg, 0.926 mmol)、DMAP (触媒量) および HOBt (触媒量) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (200 ml) および飽和食塩水 (100 ml) を加え、有機層を分離する。有機層を飽和食塩水 (100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1) 流分より トランス-4-[1-[[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (338 mg, 100 %) を淡黄色油状物と

して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11-1.48 (series of m, 4 H), 1.86-2.06 (m, 8 H), 2.18-2.35 (m, 1 H) 3.16-4.27 (series of m, 14 H), 7.05-7.24 (m, 3 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.62-7.67 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.38 (dd, $J = 8.8$, 5.4 Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 549 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[1-[[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (338 mg, 0.617 mmol) に THF (10 ml) および 0.25 N NaOH (10 ml, 2.50 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を1 N HCl (100 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール (5:1, 2×100 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10:1) 流分より標題物 (202 mg, 49%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.07-1.35 (m, 4 H), 1.83-1.93 (m, 8 H), 2.13 (m, 1 H), 3.12-4.21 (series of m, 11 H), 7.14-7.22 (m, 2 H), 7.51-7.54 (m, 2 H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.28-8.33 (m, 2 H).

MS (FAB) m/z 534 ($M^+ + 1$);

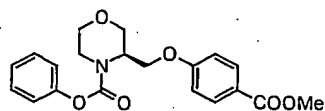
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 66.41; H, 6.13; N, 7.74.

Found: C, 66.60; H, 6.23; N, 7.46.

実施例 132

トランス-4-[4-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]-(3S)-モルフォリニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 4-[4-N-ベンジルオキシカルボニル-(3S)-モルフォリニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



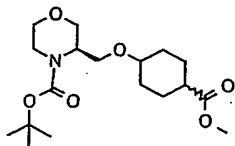
4-N-ベンジルオキシカルボニル-(3S)-モルフォリンメタノール (1.42 g, 5.6 mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (860 mg, 5.65 mmol)、トリフェニルフォスフィン (1.93 g, 7.35 mmol) をTHF (15 ml)に溶解し、DIAD (1.44 ml, 7.35 mmol) を加え18時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure chromatography system: YAMAZEN YFLC-5404-FC, クロロホルム, $\phi 37 \text{ mm} \times 300 \text{ mm}$, 12 ml/min)にて精製し、4-[4-N-ベンジルオキシカルボニル-(3S)-モルフォリニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (2.18 g, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.20-4.40 (m, 9 H), 3.88 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 3 H), 4.96 (m, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H), 7.54 (m, 5 H), 7.90 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H).

MS (ESI) m/z , 386 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 4-[4-tert-ブトキシカルボニル-(3S)-モルフォリニルメトキシ]シ

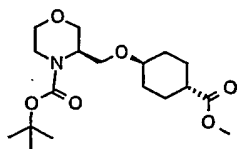
クロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



4-[4-N-ベンジルオキシカルボニル-(3S)-モルフォリニルメトキシ]安息香酸
メチル エステル (2.18 g, 5.65 mmol) をメタノール/トリフルオロ酢酸 (4
0 ml, 1:1) に溶解し、50%ロジウム-アルミナ/炭素 (1 g) を加え、5 気圧の水
素下、室温で48時間接触還元を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減
圧下に溶媒留去。得られる残渣をTHF (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.9
ml, 28.3 mmol) およびジ-tert-ブチル ジカーボネート (1.85 g, 8.5 mmol)
を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去し、残渣に水を加え
て酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥
後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラ
フィー (middle pressure chromatography system: YAMAZEN YFLC-5404-FC) にて
精製して4-[4-tert-ブトキシカルボニル-(3S)-モルフォリニルメトキシ]シクロ
ヘキサンカルボン酸 メチル エステルを飴状物として得た。

MS (ESI) m/z 252 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[4-tert-ブトキシカルボニル-(3S)-モルフォリニルメ
トキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

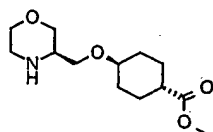


前工程で得たシスおよびトランス異性体の混合物の4-[4-tert-ブトキシカルボニル-(3S)-モルフォリニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(450 mg, 1.21 mmol) を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage, flush chromatography No.2, 195-s, トルエン/酢酸エチル, 9:1) にて分離し、トランス-4-[4-tert-ブトキシカルボニル-(3S)-モルフォリニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(45 mg, 10%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 2.05 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 357 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[(3S)-モルフォリニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



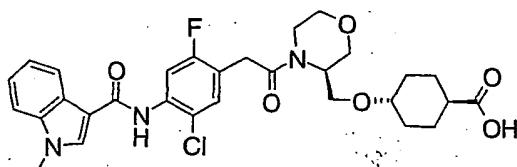
トランス-4-[4-tert-ブトキシカルボニル-(3S)-モルフォリニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (45 mg, 0.13 mmol) を塩化メチレン/トリフルオロ酢酸 (15 ml, 2:1) に溶解し、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水溶液を加えて中和する。これを酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(3S)-モルフォリニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(29 mg, 91%) を無色油状物として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.20 (m, 2H), 1.48 (AB type q, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.05 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.00- (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.40 (dd, $J = 4.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.53 (dt, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (dt, $J = 2.5, 8.8$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 258 ($M+1$) $^+$.

[工程 5] トランス-4-[4-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]-(3S)-モルフォリニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成。



トランス-4-[(3S)- モルフォリニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (29 mg, 0.11 mmol)、[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (41 mg, 0.1 mmol)、EDC HCl (33 mg, 0.17 mmol)、HOBT (29 mg, 0.21 mmol) および DMAP (触媒量) を DMF (2.5 ml) 中、室温で 18 時間攪拌する。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、これを 1N HCl および飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。抽出液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に THF (6 ml) および 0.25 M NaOH (0.68 ml, 0.17 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に 1N HCl を加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (57 mg, 86%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20 (m, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.92 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.50-3.85 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 4.05

and 4.30 (2m, total, 2H), 7.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.8$ Hz, 19.1 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 5.8$ Hz, 10.7 Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 587 ($M+1$)⁺;

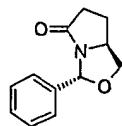
Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}ClFN_3O_6$: C, 61.48; H, 5.68; N, 7.17.

Found: C, 61.06; H, 5.73; N, 6.88.

実施例 133

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] (2R, 5S)-2-フェニル-3-オキサー-1-アザピシクロ [3. 0] オクタン-8-オンの合成

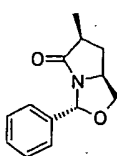


(5S)-ヒドロキシメチルピロリジン-2-オン (72 g, 0.63 mol)、ベンズアルデヒド (79.6 g, 0.75 mol) およびp-トルエンスルホン酸 (1.6 g, 9.4 mmol) をトルエン (500 ml) 中、Dean-Stark 水分分離装置 を付け、48時間加熱還流する。反応液を室温に冷却後、水 (300 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和重曹水溶液および飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣を減圧蒸留して (2R, 5S)-2-フェニル-3-オキサー-1-アザピシクロ [3. 3. 0] オクタン-8-オン (71 g, 56%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.40 (m, 2H).

MS (ESI) m/z 204 ($M+1$) $^+$.

[工程 2] (2R, 5S, 7S) - 7 - メチル - 2 - フェニル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 8 - オンの合成

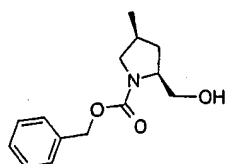


(2R, 5S) - 2 - フェニル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 8 - オン (5.08 g, 25 mmol) の THF (30 ml) 溶液に、 -78°C で攪拌下にリチウム ジイソプロピルアミド (2.0 M 溶液 in THF, 13.1 ml, 26.3 mmol) を滴下する。反応液を同温度で 15 分攪拌後、ヨウ化メチル (7.78 ml, 125 mmol) を加え、さらに -40°C で 30 分攪拌する。反応液を氷 - 飽和塩化アンモニウム 水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of n-ヘキサン/酢酸エチル 4:1 ~ 1:1, 30 ml/min, $\phi 50$ mm \times 300 mm, range 0.32) にて精製し、(2R, 5S, 7S) - 7 - メチル - 2 - フェニル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 8 - オン (3.8 g, 70%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.54 (m, 1H, 3-H), 2.62 (m, 1H), 2.95 (m, 1H, 4-H), 3.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.22 (dd, $J = 6.5, 8.0$ Hz), 6.33 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.46 (m, 2H).

MS (ESI) m/z 218 (M+1)⁺.

[工程 3] 1-N-ベンジルオキシカルボニル-(4S)-メチル-(2S)-ピロリジンメタノールの合成



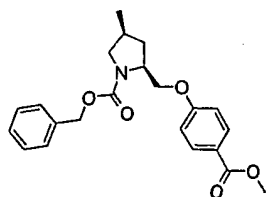
水素化リチウムアルミニウム (1.05 g, 26.2 mmol) をTHF (10 ml)に懸濁し、60℃で攪拌下に (2R, 5S, 7S) - 7-メチル-2-フェニル-3-オキサ-1-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-8-オン (3.79 g, 17.5 mmol) のTHF (30 ml) 溶液を滴下する。滴下終了後、反応液をさらに1時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、チオ硫酸ナトリウム (6.5 g, 26.2 mmol) および水 (500 cm³) に注ぎ、酢酸エチル (500 ml) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られるにエタノール/酢酸 (45 ml, 1:2) および 10% パラジウム炭素 (400 mg) を加え、室温3.5 気圧の水素下で24時間接触還元を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去。さらにトルエンを加えて、水分を共沸除去する。得られた残渣にTHF/水 (4:1, 35 ml) および炭酸カリウム (2.54 g, 18.4 mmol) を加え、これを0℃で攪拌下にベンジルオキシカルボニル クロリド (30-35% トルエン溶液、10.2 ml, 17.9 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応液をさらに同温度で30分攪拌する。反応液を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム 水溶液の冷却溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of n-ヘキサン/酢酸エチル 4:1 ~7:3, 30 ml/min, φ50 mm x 150 mm, range 0.32) にて精

製して1-N-ベンジルオキシカルボニル-(4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメタノール (2.46 g, 56%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.12 (AB type q, $J = 12.5$ Hz, 4-H), 1.70 (br, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 10.5$ Hz), 3.63 (dd, $J = 7.4$ Hz, 11.8 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.79 (t, $J = 8.5$ Hz), 3.98 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.36 (m, 5H).

MS (ESI) m/z 250 ($M+1$) $^+$.

[工程 4] 4-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-(4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸 メチル エステルの合成



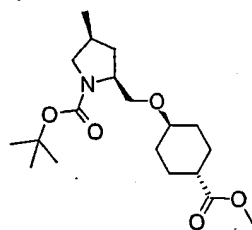
1-N-ベンジルオキシカルボニル-(4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメタノール (2.06 g, 8.26 mmol) およびトリエチルアミン (3.45 ml, 24.8 mmol) を塩化メチレン (40 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にメタンスルフォニル クロリド (1.15 ml, 14.9 mmol) を滴下する。反応液を酢酸エチルで希釈し、1M HCl に注ぎ、酢酸エチル抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣にDMF (40 ml)、炭酸カリウム (1.71 g, 12.4 mmol) および4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (3.77 g, 24.8 mmol) を加え、100℃で2時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、エーテルおよび水を加え、エーテルにて抽出。抽出液を1M NaOH (3 回) および飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル(9:

1 ~ 7:3) 流分より 4- (1-N-ベンジルオキシカルボニル- (4S)-メチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ) 安息香酸 メチル エステル (2.27 g, 72%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.88 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.80-4.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.20 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 6.78 and 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, total 2H), 7.32 (m, 5H), 7.90 and 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, total 2H).

MS (ESI) m/z 384 ($M+1$) $^+$.

[工程 5] トランス-4- (1-N-tert-ブトキシカルボニル- (4S)-メチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ) シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



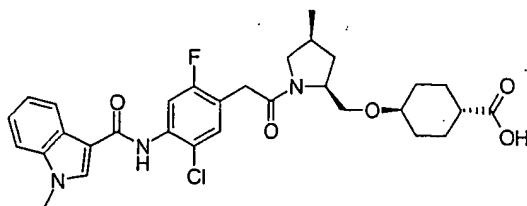
4- (1-N-ベンジルオキシカルボニル- (4S)-メチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ) 安息香酸 メチル エステル (2.27 g, 5.92 mmol) および 5% パラジウム炭素 (389 mg) にメタノール/酢酸 (30 ml, 10:1) を加え、室温、2 気圧の水素下に18時間接触還元を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液に酢酸 (10 ml) およびロジウム-アルミナ (700 mg) を加え、室温、4気圧の水素下に24時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去。得られる残渣に塩化メチレン (30 ml)、トリエチルアミン (2.48 ml, 17.8 mmol) およびジ-tert-ブチル ジカーボネート (1.94 g, 8.89 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液15% クエン酸を加え、クロロホルムにて抽

出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of n-ヘキサン/酢酸エチル 9:1 ~1:1) にて精製する。精製物にエタノール (50 ml) およびナトリウムエトキシド (3.02 ml, 8.9 mmol) を加え、18時間加熱還流する。反応液に1M NaOH を加えてアルカリ性とし、反応混合液をさらに3時間加熱還流する。反応混合液を冷却後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣に15% クエン酸を加え、クロロホルム/メタノール混合液にて抽出。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣にTHF/DMF (30 ml, 2:1) およびヨウ化エチル (2.4 ml, 29.5 mmol) および DBU (1.33 ml, 8.8 mmol) を加え、18時間攪拌する。反応液に15% クエン酸を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (Biotage, KP-SIL, 32-63 m, 1000 g, n-ヘキサン/酢酸エチル 9:1) にて精製してトランス-4- (1-N-tert-ブトキシカルボニル- (4S)-メチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ) シクロヘキサンカルボン酸メチル エステル (404 mg, 19%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.25-1.70 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.82 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.35-3.90 (m, 4H), 3.62 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 392 ($M+\text{Na}$) $^+$.

[工程 6] トランス4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニルアセチル]- (4S)-メチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-(1-N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (147 mg, 0.397 mmol) に塩化メチレン (15 ml) およびトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣にクロロホルム/飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をDMF (5 ml) に溶解し、[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (143 mg, 0.397 mmol)、HOBt (102 mg, 0.75 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl salt (114 mg, 0.6 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲル(middle pressure Yamazen, クロロホルム, 10 ml/min, ϕ 15 mm \times 300 mm)を用いるカラムクロマトグラフィーにて精製する。得られた生成物にTHF (6 ml) および 0.25 M NaOH (3.6 ml, 0.9 mmol) を加え室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、1M HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (110 mg, 48%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.12 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.10-1.50 (m, 6H), 1.85-2.15 (m, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.90 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.50-4.20 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 585 ($M+1$)⁺;

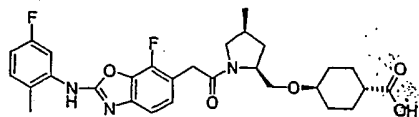
Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_5 \cdot 0.5 H_2O$: C, 62.78; H, 6.12; N, 7.08.

Found: C, 62.58; H, 5.98; N, 7.35.

実施例 134

トランス-4-[1-[7-フルオロ-2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス4-[1-[7-フルオロ-2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-(1-N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (147 mg, 0.397 mmol) に塩化メチレン (15 ml) およびトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣にクロロホルム/飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をDMF (5 ml) に溶解し、7-フルオロ-2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (126 mg, 0.397 mmol)、HOBt (102 mg, 0.75 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC·HCl salt (114 mg, 0.6 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロ

マトグラフィー(middle pressure Yamazen, クロロホルム, 10 ml/min, ϕ 15 mm \times 300 mm)にて精製する。精製物にTHF (6 ml) および 0.25 M NaOH (3.6 ml, 0.9 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、1M HCl 加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (129 mg, 60%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.05-1.50 (m, 6H), 1.80-2.20 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.95 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 5.80-4.00 (m, 1H), 6.90 (dt, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.5, 11.3 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 542 ($M+1$) $^+$;

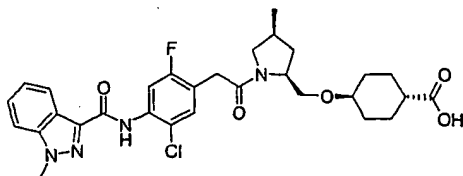
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 63.26; H, 6.32; N, 7.63.

Found: C, 63.34; H, 6.17; N, 7.64.

実施例 135

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インダゾリルカルボニル) アミノ] フェニルアセチル] (4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インダゾリルカルボニル) アミノ] フェニルアセチル] (4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-(1-N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (147 mg, 0.397 mmol) に塩化メチレン (15 ml) およびトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣にクロロホルム/飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をDMF (5 ml) に溶解し、[2-フルオロ-5-クロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (144 mg, 0.397 mmol)、HOBt (102 mg, 0.75 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl (114 mg, 0.6 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, クロロホルム, 10 ml/min, ϕ 15 mm \times 300 mm) にて精製する。精製物にTHF (6 ml) および 0.25 M NaOH (3.6 ml, 0.9 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、1M HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (89 mg, 38%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.10-1.50 (m, 6H), 1.83-2.20 (m, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.50-4.05 (m, 5H), 4.21 (s, 3H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 586 ($M+1$) $^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_5 \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$: C, 60.20; H, 5.98; N, 9.36.

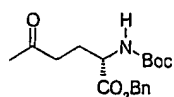
Found: C, 60.49; H, 5.99; N, 9.10.

実施例 136

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-

インドリル) カルボニルアミノ] フェニル] アセチル] - (5 S) - メチルー
(2 S) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 :

[工程 1] (2 S) - N - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - オキソ
ヘキサン酸 ベンジル エステルの合成

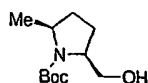


N - tert - ブトキシカルボニル - (2 S) - ピログルタミン酸 ベンジル
エステル (20.5 g, 64.2 mmol) を THF (500 ml) に溶解し、 -78°C で攪拌下に
メチルリチウム (1.04 M エーテル溶液、61.7 ml, 64.2 mmol) を滴下する。反
応液を攪拌下に徐々に室温に戻し、室温で18時間攪拌する。反応液に飽和塩化ア
ンモニウム水溶液を加え、減圧下に濃縮後、エーテルにて抽出。抽出液を飽和食
塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残
渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸
エチル (3/1) 流分より (2 S) - N - tert - ブトキシカルボニルアミノ -
5 - オキソヘキサン酸 ベンジル エステル (8.37 g, 39%) を黄色油状物とし
て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (s, 9 H), 1.61-2.15 (series of m, 3 H), 2.09
(s, 3H), 2.41-2.55 (m, 2 H), 4.30 (brs, 1 H), 4.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H),
5.12-5.21 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 5 H);

MS (ESI) m/z 336 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

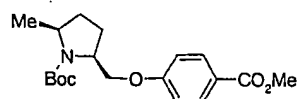
[工程 2] N - tert - ブトキシカルボニル - (5 S) - メチルー (2 S)
- ピロリジニルメタノールの合成



(2S)-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソヘキサン酸ベンジル エステル (7.61 g, 22.7 mmol) に塩化メチレン (50 ml) およびトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をトルエンを加えて過剰のトリフルオロ酢酸 を減圧下に共沸除去する。得られた残渣に10%-パラジウム/炭素 (500 mg) およびメタノール (100 ml) を加え、室温で常圧接触還元を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去して褐色油状物を得た。これにジ-tert-ブチルジカーボネート (7.43 g, 34.0 mmol)、メタノール/水 (6/1, 140 ml) および 1 N NaOH (56.7 ml, 56.7 mmol) を加え、室温で30分攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン/酢酸エチル (1/3) 流分より油状物を得た。この油状物をTHF (100 ml) に溶解し、室温攪拌下にボラン-ジメチルスルフィド (約. 10 M 溶液, 4.54 ml, 45.4 mmol) を加え、反応混合液を60℃で1時間攪拌する。反応液を冷却し、氷水および1 N HClを加えて、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン/酢酸エチル (1/1) 流分よりN-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メチル- (2S)-ピロリジニルメタノール (2.03 g, total 42%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 1.48-1.64 (m, 2 H), 1.90-2.11 (m, 2 H), 3.52-3.57 (m, 1 H), 3.68-3.70 (m, 1 H), 3.94-4.13 (m, 2 H).

[工程 3] 4- [N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステルの合成

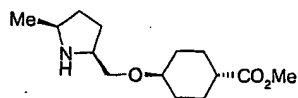


N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メチル- (2S)-ピロリジニルメタノール (2.02 g, 9.38 mmol)、トリフェニルフォスフィン (2.95 g, 11.3 mmol) および4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (1.43 g, 9.38 mmol) をTHF (50 ml) に溶解し、アゾジカルボン酸 ジイソプロピル エステル (2.14 ml, 10.3 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン/酢酸エチル (3/1) 流分より 4- [N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステル (3.27 g, 100 %) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (brs, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.55-1.70 (m, 2 H), 1.94-2.11 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.88 (overlap, 1 H), 4.06-4.20 (m, 2 H), 6.93-6.96 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

MS (ESI) m/z 350 (M⁺+H).

[工程 4] トランス-4- [(5S)-メチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



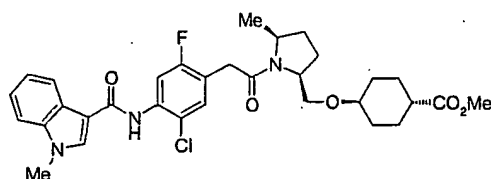
4- [N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メチル- (2S)-ピ

ロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステル (3.27 g, 9.34 mmol) および 5% ロジウム-アルミナ (0.52 g) をメタノール/酢酸 (10/1, 55 ml) 中、室温、20 気圧の水素下で、18時間攪拌する。反応液をろ過にて触媒を除去後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン/酢酸エチル (3/1) 4-[(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.74 g, 52%) を無色油状物として得た。窒素気流下、4-[(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.73 g, 4.87 mmol) をメタノール (50 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (800 mg, 14.6 mmol) を加え、24時間攪拌する。反応液を冷却後、1 N HCl を加え 減圧下に濃縮後、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液にて抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣をベンゼン/メタノール (5/1, 30 ml) に溶解し、0°C で攪拌下にトリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液) を滴下する。滴下終了後、反応液を室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去し、残渣をシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製ヘキサン/酢酸エチル (8/1) 流分よりトランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (700 mg, 40%) を油状物として得た。本成績体を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で7時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水溶液を加え、クロロホルム/メタノール (10/1) にて抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (502 mg, 100 %) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.94-1.33 (m, 3 H), 1.41-1.54 (m, 3 H), 1.76-1.90 (m, 2 H), 1.98-2.08 (m, 3 H), 2.22-2.29 (m, 3

H), 3.14-3.30 (m, 3 H), 3.39 (dd, $J = 6.4, 9.2$ Hz, 1 H), 3.52 (dd, $J = 4.4, 9.6$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H).

【工程 5】 トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニル]アセチル]-(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



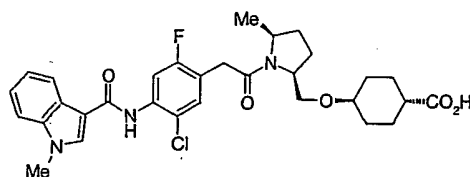
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (283 mg, 0.78 mmol)、トランス-4-[(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキシルカルボン酸 メチル エステル (205 mg, 0.78 mmol) および EDC-HCl (165 mg, 0.86 mmol) を DMF (10 ml) 中、HOBt (21.0 mg, 0.16 mmol) を加え、シクロヘキシルカルボン18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/5) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニル]アセチル]-(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (404 mg, 86%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.20-1.34 (m, overlap, 2 H), 1.29 and 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, total 3 H), 1.42-2.31 (series of m, 11 H), 3.23-3.27 (m, 1 H), 3.44-3.51 (m, 1 H), 3.66-3.83 (m, 3 H), 3.66 and 3.

6.8 (s, total 3 H), 4.14 (brs, 2 H), 7.35-7.37 (m, 2 H), 7.42-7.44 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 8.13-8.16 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.49 and 8.52 (d, $J = 4.8$ Hz, total 1 H).

MS (ESI) m/z 598 ($M^+ + 1$).

[工程 6] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニル]アセチル]-(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニル]アセチル]-(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (388 mg, 0.65 mmol) を THF/メタノール (1/1, 20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (7.80 ml, 1.95 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1 N HCl に注ぎ、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (15/1) 流分より標題物 (389 mg, 100 %) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.15-1.27 (m, overlap, 2 H), 1.22 and 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, total 3 H), 1.37-2.30 (series of m, 11 H), 3.16-3.22 (m, 1 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.52-3.79 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.09 (brs, 2 H), 7.26-7.31 (m, 2 H), 7.34-7.37 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.41 and 8.44 (d, $J = 5.6$ Hz, tot

al 1 H).

MS (ESI) m/z 584 ($M^+ + 1$);

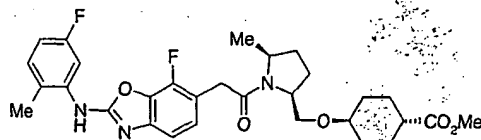
Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_5 \cdot 1/4H_2O$: C, 63.26; H, 6.08; N, 7.14,

Found : C, 63.33; H, 6.18; N, 7.14.

実施例 137

トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



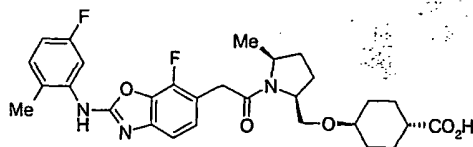
[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (182 mg, 0.57 mmol)、トランス-4-[(5S)-メチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキシルカルボン酸 メチル エステル (146 mg, 0.57 mmol) およびEDC-HCl (121 mg, 0.63 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、HOBt (15.0 mg, 0.11 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲル薄層板 (TLC)を用いるクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/5) 流分より トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオ

ロー 6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (5S) - メチル - (2S) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (276 mg, 87%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃), mixture of rotamers, δ : 1.22-2.24 (series of m, 13 H), 1.31 and 1.33 (d, J = 6.4 Hz, total 3 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 3.43-3.52 (m, 1 H), 3.63-3.83 (series of m, 3 H), 3.67 and 3.68 (s, total 3 H), 3.89 (s, 1 H), 4.17 (brs, 2 H), 6.74-6.78 (m, 1 H), 7.10-7.17 (m, 2 H), 7.23 and 7.26 (d, J = 2.0 Hz, total 1 H), 8.09 and 8.12 (d, J = 4.0 Hz, total 1 H).

MS (ESI) m/z 556 (M⁺+2).

[工程 2] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (5S) - メチル - (2S) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (5S) - メチル - (2S) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (264 mg, 0.48 mmol) を THF/メタノール (1/1, 20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (5.70 ml, 1.43 mmol) を加え、室温で17時間攪拌する。反応液を1 N HClに注ぎ、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (15/1) 流分より標

題物 (173 mg, 67%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.14-2.25 (series of m, 13 H), 1.31 and 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, total 3 H), 3.15-3.21 (m, 1 H), 3.35-3.44 (m, 1 H), 3.58-3.75 (series of m, 3 H), 3.82 (s, 1 H), 4.10 (brs, 2 H), 6.68-6.72 (m, 1 H), 7.03-7.14 (m, 3 H), 7.80-7.83 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 542 ($M^+ + 1$);

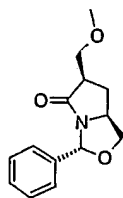
Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5$: C, 64.31; H, 6.14; N, 7.76,

Found : C, 64.02; H, 6.25; N, 7.52.

実施例 138

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニルアセチル] -(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸

[工程 1] (2R, 5S, 7S) -7-メトキシメチル-2-フェニル-3-オキサ-1-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-8-オンの合成



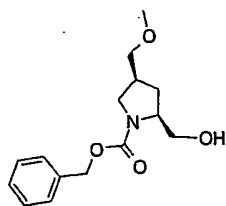
リチウム ジイソプロピルアミド (110 mmol, 100 ml of THF, ジイソプロピルアミン (15.6 ml, 110 mmol) および n-ブチルリチウム (70.1 ml, 1.57 M, 110 mmol) から調製) 溶液に、 -78°C で攪拌下に、(2R, 5S) -2-フェニル-3-オキサ-1-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-8-オン (10.2 g, 50 mmol) を加え、同温度で1時間攪拌する。反応液にクロロメチル メチル エーテル (5.7 ml, 75 mmol) の THF (50 ml) 溶液を加え、さらに -78°C で90分攪拌す

る。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(middle pressure Yamazen, linear gradient of n-ヘキサン/酢酸エチル 9:1 ~ 7:3, 30 ml/min, ϕ 80 mm \times 300 mm, range 0.08)にて精製して (2R, 5S, 7S) - 7-メトキシメチル-2-フェニル-3-オキサ-1-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-8-オン (1.06 g, 9%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94 (m, 1H, H-6), 2.52 (m, 1H, H-6), 3.09 (m, 1H, H-7), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.53 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 3.58 (dd, $J = 4.0, 9.5$ Hz, 1H, CH_2OMe), 3.67 (dd, $J = 5.4$ Hz, 9.4 Hz, 1H, CH_2OMe), 4.08 (m, 1H, H-5), 4.22 (AB type d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-4), 6.30 (s, 1H, H-2), 7.32 (m, 3H, Ph), 7.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ph).

MS (ESI) m/z 248 ($M+1$) $^+$.

[工程 2] 1-N-ベンジルオキシカルボニル-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメタノールの合成



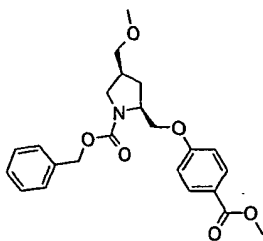
水素化リチウムアルミニウム (0.56 ml, 12.8 mmol) を THF (7 ml) に懸濁し、60°C で攪拌下に (2R, 5S, 7S) - 7-メトキシメチル-2-フェニル-3-オキサ-1-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-8-オン (2.11 g, 8.5 mmol) の THF (10 ml) 溶液を加える。反応液をさらに1時間加熱還流する。反応液を冷却し、チオ硫酸ナトリウム (6.5 g, 26.2 mmol) および水 (10 ml) を加え、

反応混合液をセライトを用いて減圧濾過する。濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣にエタノール (10 ml) および酢酸 (20 ml) およびパラジウム・炭素を加え、反応混合液を3日間常圧接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去。得られた残渣にTHF/水 (4:1, 20 ml) および炭酸カリウム (2.35 g, 17 mmol) を加え、これに0℃で攪拌下にベンジルオキシカルボニル クロリド (30-35% トルエン溶液, 9.7 ml, 17 mmol) を加える。反応液をさらに室温で24時間攪拌する。反応液を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of n-ヘキサン/酢酸エチル 4:1 ~ 1:9, 30 ml/min, ϕ 50 mm \times 150 mm, range 0.32) にて精製して1-N-ベンジルオキシカルボニル- (4S)-メトキシメチル- (2S)-ピロリジニルメタノール (1.61 g, 69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.01 (m, 1H, 3-H), 2.18 (m, 1H, 3-H), 2.40 (m, 1H, 4-H), 3.08 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, 5-H), 3.30 (m, 1H, CH_2OMe), 3.31 (s, 3H, OMe), 3.38 (dd, $J = 4.5, 9.1$ Hz, 1H, CH_2OMe), 3.62 (dd, $J = 7.2, 11.7$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.70 (m, 1H, CH_2OH), 3.81 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.00 (m, 1H, 2-H), 4.88 (br, 1H, OH), 5.12 (AB type d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 7.35 (m, 5H, Ph).

MS (ESI) m/z 280 ($M+1$) $^+$.

[工程 3] 4- (1-N-ベンジルオキシカルボニル- (4S)-メトキシメチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ) 安息香酸 メチル エステルの合成



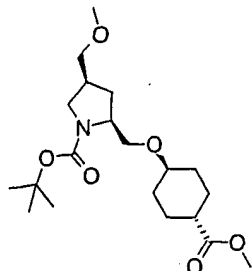
1-N-ベンジルオキシカルボニル-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメタノール (1.6 g, 5.7 mmol) およびトリエチルアミン (4.8 ml, 34 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に、メタンスルフォニル クロリド (1.6 ml, 21 mmol) の塩化メチレン (8 ml) 溶液を加え、同温度で1時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、1M HClに注ぎ、酢酸エチル抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して得られる残留物を DMF (28 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.2 g, 8.6 mmol) および4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (2.6 g, 17 mmol) を加え、100℃で2時間攪拌する。反応液を冷却後、エーテルおよび水を加え、エーテル抽出。抽出液を1M NaOH (3 回) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, linear gradient of n-ヘキサン/酢酸エチル 9:1 ~ 7:3, φ 50 mm × 300 mm) にて精製して4-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ) 安息香酸 メチル エステル (1.46 g, 6.2%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.10 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.42 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.20 (m, 3H), 5.10 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.90 (m, 2H).

MS (ESI) m/z 414 (M+1)⁺.

[工程 4] トランス-4-(1-N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ) シクロヘキサンカルボン酸 メチル

エステル合成



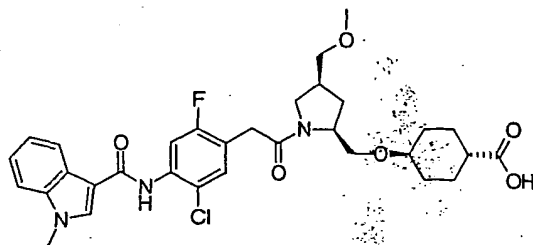
4- (1-N-ベンジルオキシカルボニル- (4S)-メトキシメチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ) 安息香酸 メチル エステル (1.45 g, 3.51 mmol) および 10% パラジウム・炭素 (300 mg) をメタノール/酢酸 混合溶媒 (100 ml, 10:1) 中、常圧室温で3時間接触水素下を行う。反応液をろ過にて触媒を濾別後、濾液に酢酸 (10 ml) およびロジウム/アルミナ (435 mg) を加え、4気圧の水素化で24時間接触水素化を行う。反応液の触媒をろ過にて除去し、濾液を減圧下に溶媒留去。残留物を塩化メチレン (18 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.47 ml, 10.5 mmol) およびジ-tert-ブチル ジカーボネート (1.15 g, 5.3 mmol) を加え、室温で6時間攪拌する。反応液を15%クエン酸水溶液に注ぎ、クロロホルムにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をメタノールに溶解し、ナトリウムメトキシド (285 mg, 5.27 mmol) を加え、18時間加熱還流する。反応液を冷却し、飽和クエン酸水溶液に注ぎ、クロロホルムにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をメタノール/ベンゼン (1:4, 18 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリメチルシリルジアゾメタン (2.64 ml, 2.0 M のn-ヘキサン溶液, 5.27 mmol) を加える。反応液をさらに室温で3時間攪拌後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィーに (Biotage, KP-SIL, 32-63 m, 75M, n-ヘキサン/酢酸エチル, 4:1v/v) で精製してトランス-4- (1-

N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (473 mg, 35%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.00 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.92 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.40-3.90 (m, 8H), 3.62 (s, 3H).

MS (ESI) m/z 386 ($M+1$) $^+$.

[工程 5] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸



トランス 4-(1-N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (157 mg, 0.406 mmol) を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣にクロロホルム/飽和重曹水溶液を加え、クロロホルム抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をDMF (2 ml) に溶解し、[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (146 mg, 0.406 mmol), HOBT (104 mg, 0.77 mmol), DMAP (触媒量) および EDC-HCl salt (117 mg, 0.61 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を

1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, クロロホルム/メタノール 10:0 ~ 20:1, 20 ml/min, ϕ 50 mm \times 150 mm) にて精製。得られた成績体を THF (4 ml) に溶解し、0.25 M NaOH (2.4 ml, 0.61 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌する。反応液に 1M HCl を加えて、酸性にして、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (140 mg, 56%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20-2.80 (m, 15H), 3.10-4.30 (m, 7H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 615 ($M+1$) $^+$;

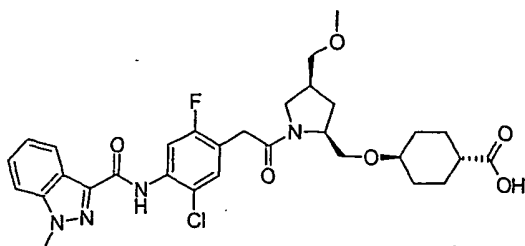
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 59.90; H, 5.61; N, 7.31.

Found: C, 59.97; H, 5.55; N, 7.31.

実施例 139

トランス-4-〔1-〔5-クロロ-2-フルオロ-4-〔(1-メチル-1H-3-インダゾリルカルボニル) アミノ〕フェニルアセチル〕-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ〕シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-〔1-〔5-クロロ-2-フルオロ-4-〔(1-メチル-1H-3-インダゾリルカルボニル) アミノ〕フェニルアセチル〕-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ〕シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-(1-N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (157 mg, 0.406 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣にクロロホルム/飽和重曹水溶液を加え、クロロホルム抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られた残留物をDMF (2 ml) に溶解し、[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (147 mg, 0.406 mmol)、HOBt (104 mg, 0.77 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl salt (117 mg, 0.61 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, クロロホルム/メタノール 10:0 ~ 20:1, 20 ml/min, ϕ 50 mm \times 150 mm) にて精製。成績物をT HF (4 ml) に溶解し、0.25 M NaOH (2.4 ml, 0.61 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液に1M HCl を加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して (154 mg, 62%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20-2.80 (m, 15H), 3.10-4.30 (m, 7H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.71 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 616 ($M+1$)⁺;

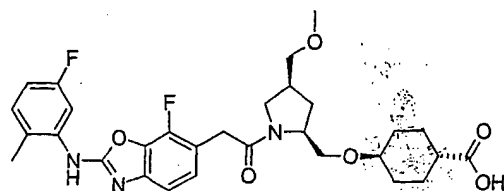
Anal. Calcd for $C_{31}H_{36}ClFN_4O_6 \cdot 0.25H_2O$: C, 62.13; H, 6.11; N, 6.79.

Found: C, 62.04; H, 6.15; N, 6.75.

実施例 140

トランス-4-〔1-〔7-フルオロ-2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル〕-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ〕シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-〔1-〔7-フルオロ-2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル〕-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ〕シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-(1-N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (157 mg, 0.406 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣にクロロホルム/飽和重曹水溶液を加え、クロロホルム抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られた残留物をDMF (2 ml) に溶解し、7-フルオロ-2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾール酢酸 (147 mg, 0.406 mmol)、HOBt (104 mg, 0.77 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl salt (129 mg, 0.61 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(middle pressure Yamazen, クロロホルム/メタノール 10:0 ~ 20:1, 20 ml/min, $\phi 50 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}$)にて精製。成績物をTHF (4 ml)に溶解し、0.25 M NaOH (2.4 ml, 0.61 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液に1M HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して (110 mg, 47%)を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20-1.60 (m, 6H), 1.80-3.80 (m, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.10-4.30 (m, 7H), 3.25 (s, 3H), 6.88 (dt, $J = 2.4, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H).

MS (ESI) m/z 572 ($M+1$) $^+$;

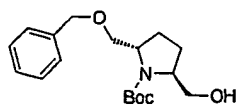
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 62.54; H, 6.21; N, 7.29.

Found: C, 62.46; H, 6.23; N, 7.29.

実施例 141

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] (2S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル-(5S)-ヒドロキシメチルピロリジンの合成



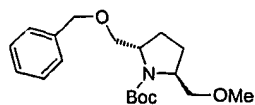
(2S)-ベンゾイルオキシメチル-(5S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニルピロリジン (3.34 g, 7.85 mmol) をメタノール/THF/水 (5/3/2, 100ml) に溶解し、1 N NaOH (25.0 ml, 25.0 mmol)を加え、

室温で7時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム/メタノール (10/1) にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (3/1 ~ EtOAc) 流分より (2S) -ベンジルオキシシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル- (5S) -ヒドロキシメチルピロリジン (1.46 g, 58%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (s, 9 H), 1.57 (brs, 1 H), 1.95-1.97 (m, 2 H), 2.05-2.18 (m, 1 H), 3.36 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.56-3.62 (m, 2 H), 3.67-3.72 (m, 2 H), 3.95 (brs, 1 H), 4.03 (brs, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 7.28-7.37 (m, 5 H).

MS (FAB) m/z 322 (M⁺+1).

[工程 2] (2S) -ベンジルオキシシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル- (5S) -メトキシメチルピロリジンの合成

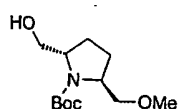


(2S) -ベンジルオキシシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル- (5S) -ヒドロキシメチルピロリジン (1.46 g, 4.55 mmol) を DMF (50 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に 水素化ナトリウム (60% 油性、218 mg, 5.46 mmol) を徐々に加える。反応混合液を同温度で10分攪拌した後、ヨウ化メチル (1.42 ml, 22.8 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温で18時間攪拌する。反応液を1 N HCl に注ぎ、エーテルにて抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (5/1) 流分より (2S) -ベンジルオキシシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル- (5S) -メトキシ

メチルピロリジン (1.13 g, 74%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.40 and 1.47 (s, total 9 H), 1.86-2.02 (m, 4 H), 3.20-3.68 (series of m, 4 H), 3.34 (s, 3 H), 3.86-4.00 (m, 2 H), 4.46-4.58 (m, 2 H), 7.27-7.34 (m, 5 H).

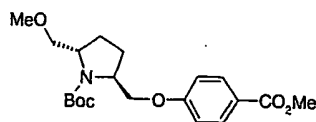
[工程 3] N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-ヒドロキシメチル- (2S)-メトキシメチルピロリジンの合成



(2S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メトキシメチルピロリジン (1.12 g, 3.34 mmol) および 10% パラジウム/炭素 (163 mg) をメタノール (30 ml) 中、室温常圧で、18時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去後、濾液を減圧下に溶媒留去してN-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-ヒドロキシメチル- (2S)-メトキシメチルピロリジン (866 mg, 100 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (s, 9 H), 1.57-1.70 (m, 1 H), 1.87-1.98 (m, 2 H), 2.014-2.14 (m, 1 H), 3.17-4.02 (series of m, 6 H), 3.35 (s, 3 H).

[工程 4] 4-[N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メトキシメチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステルの合成

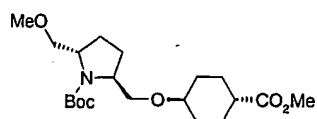


N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-ヒドロキシメチル- (2S)-メトキシメチルピロリジン (865 mg, 3.53 mmol)、トリフェニルフォスフィン

(1.11 g, 4.23 mmol) および4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (536 mg, 3.53 mmol)をTHF (30 ml)に溶解し、D I A D (803 μ l, 3.88 mmol)を加え、反応混合液を60℃で2時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (3/1) 流分より 4- [N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メトキシメチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステル (1.13 g, 84%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.48 (s, 9 H), 1.94-2.14 (m, 4 H), 3.26-4.27 (series of m, 6 H), 3.36 (s, 3 H), 3.88 and 3.89 (s, total 3 H), 6.93 and 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, total 2 H), 7.96 and 7.99 (d, $J = 4.0$ Hz, total 2 H).

[工程 5] トランス-4- [N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メトキシメチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

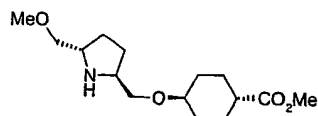


4- [N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メトキシメチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステル (1.02 g, 2.69 mmol) および 5% ロジウム-アルミナ (500 mg) をエタノール/酢酸 (10/1, 55 ml) 中、8気圧の水素下に、室温で2.5時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (3/1) 流分より 4- [N-tert-ブトキシカルボニル- (5S)-メトキシメチル- (2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (771 m

g, 74%) を無色油状物として得た。これをメタノール (770 mg, 1.20 mmol) に溶解し、ナトリウムメトキシド (324 mg, 5.99 mmol) を加え、18時間加熱還流する。反応液を冷却し、1N HCl を加えて中和後、クロロホルム/メタノール混合液 (10/1) にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して油状物を得た。これをベンゼン/メタノール混合液 (10/1, 22 ml) に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液, 0.50 ml, 0.25 mmol) を滴下する。反応液をさらに室温で1時間攪拌後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (5/1) 流分より トランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (178 mg, 23%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 386 ($M^+ + 1$).

[工程 6] トランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

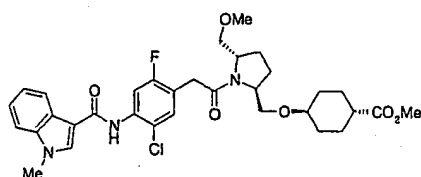


トランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (175 mg, 0.45mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (7 ml) を加え、室温で30分攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水溶液を加えて中和後、クロロホルム/メタノール混合液 (10/1) にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒留去してトランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメ

トキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (130 mg, 100 %) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 286 ($M^+ + 1$).

[工程 7] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



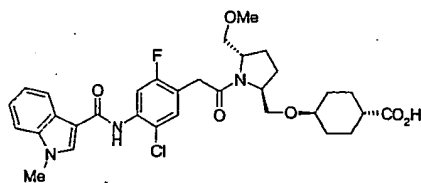
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (162 mg, 0.45 mmol)、トランス-4-[(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (128 mg, 0.45 mmol) および EDC · HCl (103 mg, 0.54 mmol) を DMF (10 ml) 中、HOBt (18.2 mg, 0.14 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ酢酸エチルにて抽出する。抽出液水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/5) 流分より トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (244 mg, 87%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.09-2.25 (series of m, 12 H), 3.05-4.20 (series of m, 10 H), 3.27 and 3.31 (s, total 3 H), 3.55 and

3.61 (s, total 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.28-7.32 (m, 2 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.01-8.10 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.43 and 8.46 (s, total 1 H).

MS (ESI) m/z 628 ($M^+ + 1$).

[工程 8] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (241 mg, 0.39 mmol) を THF/メタノール (1/1, 20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (7.67 ml, 1.92 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1 N HCl に注ぎ、クロロホルム/メタノール混合液 (10/1) にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (15/1) 流分より標題物 (204 mg, 87%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.05-2.32 (series of m, 12 H), 3.10-4.25 (series of m, 10 H), 3.30 and 3.35 (s, total 3 H), 3.85 and 3.86 (s, total 3 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.79 (d, J

= 1.2 Hz, 1 H), 8.08-8.12 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.45 and 8.48 (d, J = 6.0 Hz, total 1 H).

MS (ESI) m/z 613 ($M^+ + 1$);

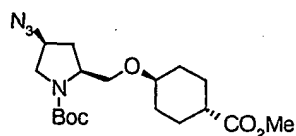
Anal. Calcd for $C_{32}H_{37}ClFN_3O_6$: C, 62.59; H, 6.07; N, 6.84.

Found: C, 62.45; H, 6.30; N, 6.65.

実施例 142

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-(N-メチルアセタミド)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸:

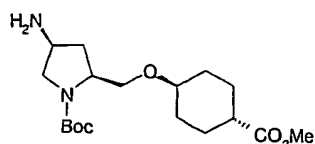
[工程 1] トランス-4-[(4S)-アジド-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メタンスルフォニルオキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (530 mg, 1.22 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、 LiN_3 (119 mg, 2.43 mmol) を加え、80°Cで5時間攪拌する。反応液を冷却し、酢酸エチル(300 ml)で希釈。酢酸エチル溶液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル (20:1 ~ 10:1) 流分より トランス-4-[(4S)-アジド-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (423 mg, 91%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.30 (m, 2 H), 1.46 (m, 11 H, including s, 9 H, at δ : 1.46), 2.00-2.36 (series of m, 7 H), 3.20-4.13 (series of m, 10 H, including s, 3 H, at δ : 3.66).

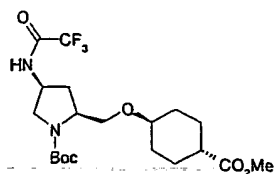
[工程 2] トランス-4-[(4S)-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[(4S)-アジド-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (420 mg, 1.10 mmol) をメタノール (20 ml) 中、5% パラジウム/炭素 (400 mg) を加え、常圧室温で15時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(4S)-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (391 mg, 100 %) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 357 ($M^+ + 1$).

[工程 3] トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-トリフルオロアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

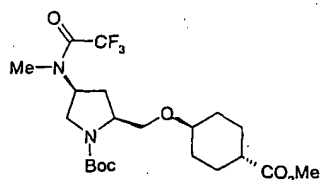


トランス-4-[(4S)-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-ピロリジニル
メトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (390 mg, 1.09 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にジイソロピルエチルアミン (381 μ l, 2.19 mmol) およびトリフルオロ酢酸 無水物 (227 μ l, 1.64 mmol) を加える。反応液を同温度で2時間攪拌する。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水 (100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル (10:1) 流分より トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-トリフルオロアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (375 mg, 76%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-2.50 (series of m, 20 H), 3.27-3.69 (series of m, 7 H, including s, 3 H, at d 3.67), 3.96-4.15 (m, 2 H), 4.62 (m, 1 H), 8.45 and 8.56 (m, each, total 1 H).

MS (ESI) m/z 453 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-N-メチルトリフルオロアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸
メチル エステルの合成

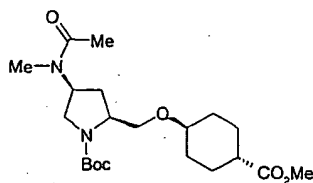


トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-トリフルオロアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (375 mg, 0.829 mmol) および MeI (258 μ l, 4.15 mmol) を DMF (10 ml) に溶

解し、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (40 mg, 0.995 mmol) を徐々に加える。反応液を同温度で1時間攪拌後、1 N HCl (50 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水 (100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル (10:1) 流分より トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-N-メチルトリフルオロアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (202 mg, 52%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 467 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-N-メチルアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

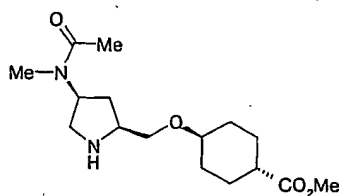


トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-N-メチルトリフルオロアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (200 mg, 0.429 mmol) を THF-メタノール (5:1, 6 ml) に溶解し、2 M Na_2CO_3 水溶液 (4 ml) を加え、反応液を3時間攪拌する。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、これを飽和食塩水 (100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残渣を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリエチルアミン (119 μl , 0.859 mmol) および塩化アセチル (46 μl , 0.644 mmol) を加え、反応混合液を室温で時間攪拌する。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、飽和食塩水 (100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1) 流分より トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-N-メチルアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (90 mg, 51%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (m, 2 H), 1.45 (m, 11 H), 1.98-2.29 (series of m, 10 H), 2.86 and 2.92 (s, each, total 3 H), 3.02-3.30 (m, 2 H), 3.62-3.92 (series of m, 7 H, including s, 3 H, at δ : 3.66), 4.29 and 5.14 (m, each, total 1 H).

[工程 6] トランス-4-[(4S)-N-メチルアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩の合成

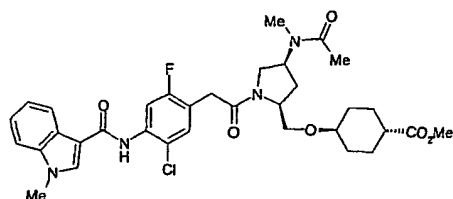


トランス-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-N-メチルアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (90 mg, 0.218 mmol) をジオキサン (5 ml) に溶解し、4 N HCl/ジオキサン溶液 (10 ml) を加え、反応混合液を室温で5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(4S)-N-メチルアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩 (80 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 313 ($M^+ + 1$).

[工程 7] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル

カルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-(メチルアセタミド)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

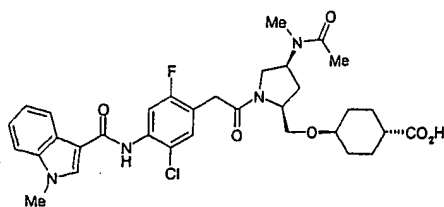


トランス-4-[(4S)-N-メチルアセタミド-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩 (80 mg, crude) を DMF (10 ml) に溶解し、[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (79 mg, 0.218 mmol)、トリエチルアミン (303 μ l, 2.18 mmol)、EDC HCl (63 mg, 0.327 mmol) および HOBt (44 mg, 0.327 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (100 ml) および水 (100 ml) を加え、酢酸エチル層を分離する。酢酸エチル溶液を飽和食塩水 (100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1) 流分より トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-(メチルアセタミド)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (120 mg, 84%) を黄色飴状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07-2.23 (series of m, 14 H), 2.87 and 2.94 (s, each, total 3 H), 3.18 (m, 2 H), 3.40-3.95 (series of m, 11 H), 4.25 (m, 1 H), 4.36 and 5.22 (m, each, total 1 H), 7.33-7.42 (m, 4 H), 7.82 (s, 1 H), 8.13-8.15 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.49-8.54 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 655 (M^++1).

[工程 8] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-(N-メチルアセタミド)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-(メチルアセタミド)-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (115 mg, 0.176 mmol) をTHF (5 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (4 ml, 1 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を1 N HCl (100 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール (5:1, 2 × 100 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をクロロホルムに溶解し、結晶物が析出するまでヘキサンを加え、析出固形物を減圧下に濾取、乾燥して標題物 (87 mg, 77%) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14-1.38 (m, 4 H), 1.87-2.16 (m, 10 H), 2.75 and 2.91 (s, each, total 3 H), 3.17-5.05 (series of m, 12 H), 7.20-7.30 (m, 2 H), 7.40-7.44 (m, 1 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 642 (M⁺+1);

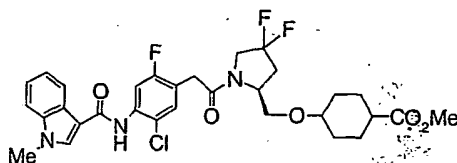
Anal. Calcd for C₃₃H₃₈ClFN₄O₆, C, 61.82; H, 5.97; N, 8.74.

Found: C, 59.72; H, 6.26; N, 7.68.

実施例 143

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-4,4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 および シス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-4,4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-4,4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸(208 mg, 0.58 mmol) および 4-[4,4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (160 mg, 0.58 mmol) をDMF (5 ml) に溶解し、EDC HCl (167 mg, 0.87 mmol)、HOBt (2.5 mg, 0.02 mmol) および DMAP (2.5 mg, 0.02 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (30:1, v/v) 流分より4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-4,4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (2種のジアテレ

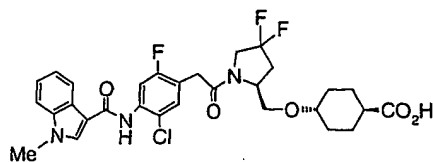
オ異性体の混合物) (335 mg, 93%) を淡褐色結晶性粉末として得た。

IR (ATR) ν 1726, 1658, 1518 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (m, 1 H), 1.46 (m, 2 H), 1.63-1.85 (series of m, total 5 H), 1.99 (m, 2 H), 2.35 (m, 1 H), 2.55 (m, 2 H), 3.51 (m, 1 H), 3.58 (dd, $J = 10.8, 6.8$ Hz, 1 H), 3.66 and 3.67 (s, total 3 H), 3.71 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.49 (m, 1 H), 7.33-7.42 (series of m, total 4 H), 7.80-7.81 (series of s, total 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.49-8.55 (series of d, $J = 12.0$ Hz, total 1 H).

MS (LC-MS) m/z 621 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-4,4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 および
シス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-4,4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-4,4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (620 mg, 0.53 mmol) に THF (4.5 ml) および 0.25N NaOH (4.5 ml) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1N HClを加えて酸性

にし、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v)にて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲル薄層板 (Whatman TLC) を用いるクロマトグラフィーにて2種のジアテレオ異性体を分離し、クロロホルム-メタノール (40:1, v/v×3) 流分よりトランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-4, 4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (53 mg, 16%) を白色固形物として得た。

IR (ATR) ν 1653, 1518 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11-1.31 (series of m, total 3 H), 1.44 (m, 2 H), 1.99 (m, 4 H), 2.25 (m, 1 H), 2.52 (m, 2 H), 3.18 (m, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 3.72 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.90 (m, 1 H), 4.46 (m, 1H), 7.34 (m, 3 H), 7.38 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.51 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1 H), 8.49 and 8.50 (d, $J = 12.0$ Hz, total 1 H).

MS (ESI) m/z 607 ($\text{M}^+ + 1$).

および、さらなる画分より シス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニルアセチル]-4, 4-ジフルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 (246 mg, 67%) を白色固形物として得た。

IR (KBr) 1653, 1521 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.47 (m, 2 H), 1.65-1.86 (series of m, total 6 H), 2.34 (m, 1 H), 2.51-2.60 (series of m, total 2 H), 3.44 (m, 2 H), 3.52 and 3.58 (AB q, $J = 12.3$ Hz, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.93 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 7.34 (m, 3 H), 7.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 7.79 and 7.81 (s, total 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 607 ($M^+ + 1$);

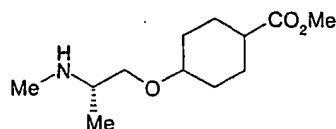
Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClF_3N_3O_5 \cdot H_2O$: C, 57.74; H, 5.33; N, 6.73.

Found: C, 57.55; H, 5.06; N, 6.52.

実施例 144

トランス-4-[(2S)-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]-N-メチルアセトアミド]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 4-[(2S)-N-メチルアミノ-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

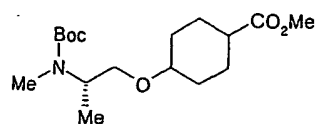


4-[(2S)-N-メチルアミノ-1-プロポキシ]安息香酸 メチル エステル (1.83 g, 8.20 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (1.9 ml, 24.6 mmol) をメタノール (30 ml) 中、ロジウム/アルミナ (2 g) を加え、20 気圧の水素下に、15 時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去。残渣に飽和重曹水を加えてアルカリ性にし、クロロホルム (2 × 100 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して4-[(2S)-N-メチルアミノ-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.56 g, 83%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99–1.02 (m, 3 H), 1.20–2.03 (series of m, 8 H), 2.24–2.44 (m, 4 H), 2.74 (m, 1 H), 3.18–3.44 (series of m, 3 H), 3.67 (m, 3 H);

MS (ESI) m/z 230 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 4-[(2S)-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

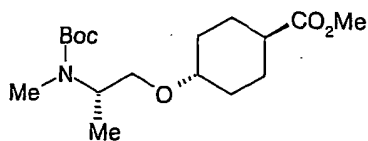


上記工程で得られた4-[(2S)-N-メチルアミノ-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルをアセトニトリル(25 ml) および水 (25 ml) に溶解し、トリエチルアミン(1.9 ml, 13.5 mmol) およびジ-tert-ブチル ジカーボネート (2.2 g, 10.1 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を酢酸エチル (100 ml) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水 (100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 流分より4-[(2S)-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.83 g, 82%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.09-1.12 (m, 3 H), 1.24-2.33 (series of m, 18 H), 2.75 (m, 3 H), 3.20-3.44 (m, 3 H), 3.66 (m, 3 H), 4.10-4.34 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 330 (M⁺+1).

[工程 3] トランス-4-[(2S)-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

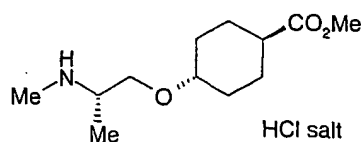


4-[(2S)-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.83 g, 5.56 mmol) を無水メタノール (30 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (900 mg, 16.7 mmol) を加え、15時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、1 N HCl (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 100 ml) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水 (100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣を20% メタノール-ベンゼン混合液 (20 ml) に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液) を、原料のカルボン酸の消失をTLCで確認するまで徐々に加える。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 流分よりトランス-4-[(2S)-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (786 mg, 43%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.21 (m, 2 H), 1.46 (m, 1 H, including s, 9 H, at δ : 1.46), 2.02 (m, 4 H), 2.26 (m, 1 H), 2.73 (br s, 3 H), 3.18-3.47 (m, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.11-4.34 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 330 ($M^+ + 1$).

[工程 4] トランス-4-[(2S)-メチルアミノ-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩の合成



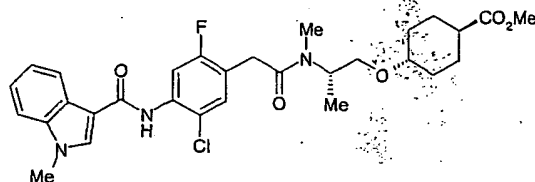
トランス-4-[(2S)-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (786 mg, 2.39 mmol)

をジオキサン (10 ml) に溶解し、4 N HCl/ジオキサン溶液 (15 ml) を加え、室温で15時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をエーテルで処理して固化させ、トランス-4-[(2S)-メチルアミノ-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩 (500 mg, 79%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.16-1.24 (m, 5 H), 1.31-1.40 (m, 2 H), 1.87-1.91 (m, 2 H), 1.96-1.99 (m, 2 H), 2.24-2.30 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 3.21-3.28 (m, 2 H), 3.47-3.60 (series of m, 7 H), 8.73 (br s, 2 H).

MS (ESI) m/z 230 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[(2S)-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]-N-メチルアセトアミド]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



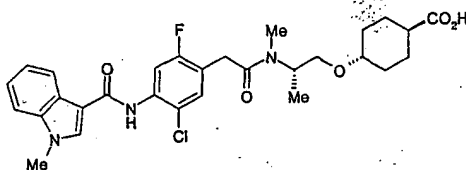
トランス-4-[(2S)-メチルアミノ-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩 (200 mg, 0.753 mmol) および [5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (272 mg, 0.753 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、これにトリエチルアミン (523 μl , 3.76 mmol)、EDC HCl (217 mg, 1.13 mmol) および HOBt (153 mg, 1.13 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (100 ml) および水 (100 ml) を加え、酢酸エチル層を分離。これを飽和食塩水 (2 \times 100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:

1) 流分よりトランス-4-[(2S)-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]-N-メチルアセトアミド]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (400 mg, 93%) を黄色粘調性油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11-1.14 (m, 3 H), 1.15-1.29 (m, 2 H), 1.40-1.49 (m, 2 H), 2.00 (m, 4 H), 2.21-2.30 (m, 1 H), 2.81 and 2.90 (s, each, total 3 H), 3.17 (m, 1 H), 3.36-3.49 (m, 2 H), 3.59-3.89 (series of m, 8 H, including s, 3 H, at δ : 3.85), 4.12 and 4.80 (m, each, total 1 H), 7.31-7.41 (m, 4 H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 12.9 Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 572 ($M^+ + 1$).

[工程 6] トランス-4-[(2S)-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]-N-メチルアセトアミド]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[(2S)-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]-N-メチルアセトアミド]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (400 mg, 0.699 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (5.6 ml, 1.40 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を1 N-HCl (50 ml) に注ぎ、クロロホルム (2 × 100 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をクロロホルムに溶解し、ヘキサンを徐々に加えて結晶化させる。得られた結晶を減圧

濾取、乾燥して標題物 (260 mg, 67%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.01-1.34 (series of m, 7 H), 1.89 (m, 4 H), 2.15 (m, 1 H), 2.70 and 2.90 (s, each, total 3 H, due to double bond character of the C(O)-N bond in amide), 3.21-3.92 (series of m, 8 H), 4.18 and 4.61 (m, each, 1 H, due to double bond character of the C(O)-N bond in amide), 7.20-7.69 (series of m, 5 H), 8.16 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 12.04 (s, 1 H).

MS (FAB) m/z 558 (M⁺+1);

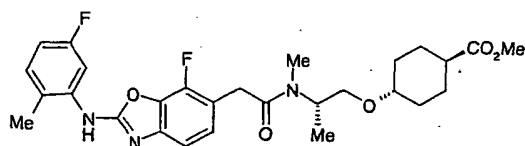
Anal. Calcd for C₂₉H₃₃ClFN₃O₅: C, 62.42; H, 5.96; N, 7.53.

Found: C, 62.09; H, 6.09; N, 7.26.

実施例 145

トランス-4-[(2S)-[[7-フルオロ-2-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-ベンゾキサゾリル]-N-メチルアセトアミド]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[(2S)-[[7-フルオロ-2-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-ベンゾキサゾリル]-N-メチルアセトアミド]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



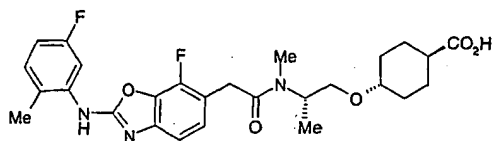
トランス-4-[(2S)-N-メチルアミノ-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル塩酸 (200 mg, 0.753 mmol) および7-フルオロ-2-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-ベンゾキサゾリル酢酸 メチル エステル (239 mg, 0.753 mmol) を DMF (10 ml) 中、これにトリエチルアミン (523 μl,

3.76 mmol)、EDC HCl (217 mg, 1.13 mmol)およびHOBt (153 mg, 1.13 mmol)を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (100 ml) および水 (100 ml)を加え、酢酸エチル層を分離する。これを飽和食塩水 (2 × 100 ml)洗淨、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1) 流分より トランス-4-[(2S)-[[7-フルオロ-2-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-ベンゾキサゾリル]-N-メチルアセトアミド]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (399 mg, 100 %) を黄色粘性油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08-1.48 (m, 7 H), 1.99 (m, 4 H), 2.28 (m, 4 H), 2.77-3.94 (series of m, 11 H), 4.19 and 4.83 (m, each, total 1 H), 6.73 (m, 1 H), 7.03-7.21 (m, 3 H), 7.44 (m, 1 H), 8.00-8.04 (m 1 H).

MS (ESI) m/z 572 (M⁺+1).

[工程 2] トランス-4-[(2S)-[[7-フルオロ-2-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-ベンゾキサゾリル]-N-メチルアセトアミド]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[(2S)-[[7-フルオロ-2-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-ベンゾキサゾリル]-N-メチルアセトアミド]-1-プロポキシ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (399 mg, 0.753 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (6 ml, 1.50 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を1 N HCl (50 ml) に注ぎ、クロロホルム (2 × 100 ml)にて抽出する。抽出

液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をクロロホルムに溶解し、固形物が析出するまでヘキサンを加える。得られ析出物を減圧濾取、乾燥して標題物 (210 mg, 54%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.00-1.40 (series of m, 7 H), 1.89 (m, 4 H), 2.15 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.69 and 2.90 (s, each, total 3 H, due to double bond character of the C(O)-N in amide), 3.19 (m, 1 H), 3.33-3.47 (m, 4 H), 3.73-3.84 (m, 2 H), 4.19 and 4.63 (m, each, total 1 H, due to double bond character of the C(O)-N in amide), 6.89 (dt, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1 H), 7.03 and 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, total 1 H, due to double bond character of the C(O)-N in amide), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.94 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1 H), 10.04 (br s, 1 H), 12.06 (br s, 1 H).

MS (FAB) m/z 516 ($M^+ + 1$);

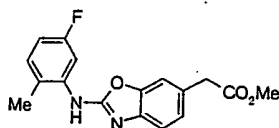
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: C, 62.90; H, 6.06; N, 8.15.

Found: C, 62.92; H, 6.25; N, 7.86.

実施例 146

4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

[工程 1] [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステルの合成

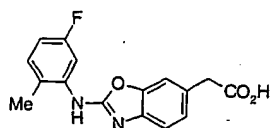


4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル酢酸 メチル エステル (2.17 g, 12.0 mmol) をメタノール (50 ml) 中、イソチオシン酸 5-フルオロ-2-メチルフェニル (2.00 g, 12.0 mmol) を加え、室温で27時間攪拌する。反応液に酸化第二水銀 (黄色) (3.12 g, 14.4 mmol) を加え、70℃で4時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、セライトろ過、メタノール洗浄。濾液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/酢酸エチル (10/1) 流分より [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (1.73 g, 46%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.13 (s, 3H), 3.705 (s, 2H), 3.711 (s, 3H), 6.74 (d t, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (br, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 315 (M⁺+1).

[工程 2] [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸の合成



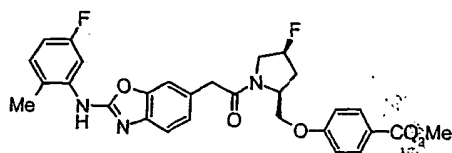
[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 メチル エステル (1.73 g, 5.50 mmol) を THF/メタノール (2 : 1, 30 ml) に溶解し、1 N NaOH (20 ml) を加え、室温で3.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミ

ノ) - 6 - ベンゾキサゾリル] 酢酸 (1.60 g, 97%) を無色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.49 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 6.87 (dt, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.95 and 7.98 (each s, total 1H, amide isomers), 9.80 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 301 ($M^+ + 1$).

[工程 3] 4 - [1 - [[2 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 6 - ベンゾキサゾリル] アセチル] - (4S) - フルオロ - (2S) - ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステルの合成

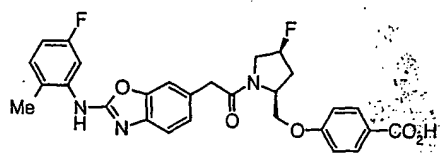


[2 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 6 - ベンゾキサゾリル] 酢酸 (300 mg, 1.0 mmol)、4 - [(4S) - フルオロ - (2S) - ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステル (253 mg, 1.0 mmol)、EDC HCl (288 mg, 1.5 mmol)、HOBt (203 mg, 1.5 mmol) およびトリエチルアミン (0.70 ml, 5.0 mmol) を DMF (5 ml) 中、室温で17時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し *n*-ヘキサン/酢酸エチル (1/4) 流分より 4 - [1 - [[2 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 6 - ベンゾキサゾリル] アセチル] - (4S) - フルオロ - (2S) - ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステル (630 mg, 100%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.62 (m, 5H), 3.73 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.46-4.68 (m, 2H), 5.23-5.38 (m, 1H), 6.73 (dt, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.86 and 6.98 (each d, each $J = 8.8$ Hz, total 2H, amide isomers), 7.12 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 and 7.99 (each d, each $J = 8.8$ Hz, total 2H, amide isomers), 8.05 and 8.08 (each s, total 1H, amide isomers).

MS (ESI) m/z 536 ($M^+ + 1$).

[工程 4] 4- [1- [[2- (5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ) -6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (4S) -フルオロ- (2S) -ピロリジニルメトキシ] 安息香酸の合成



4- [1- [[2- (5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ) -6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (4S) -フルオロ- (2S) -ピロリジニルメトキシ] 安息香酸 メチル エステル (630 mg, 1.0 mmol) を THF/メタノール (20/10 ml) に溶解し、1 N NaOH (20 ml) を加え、室温で23時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去し、残渣に1 N HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (501 mg, 96%) を淡桃色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2983, 1684, 1639, 1604, 1576, 1541, 1508, 1423 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.24 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.67-4.10 (m, 5H), 4.21-4.71 (m, 2H), 5.38 and 5.45 (each d, $J = 54.6$ and 53.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.87 (dt, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.03-7.13

(m, 3H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 and 7.39 (each s, total 2H, amide isomers), 7.87 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 9.80 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 522 ($M^+ + 1$);

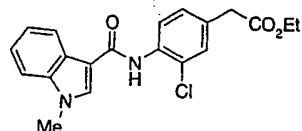
Anal. Calcd for $C_{23}H_{25}FN_3O_5 \cdot 0.7H_2O \cdot 0.4HCl$: C, 61.29; H, 4.92; N, 7.66; Cl, 2.58; F, 6.92.

Found: C, 61.13; H, 4.74; N, 7.38; Cl, 2.57; F, 6.87.

実施例 147

4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

[工程 1] [3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステルの合成

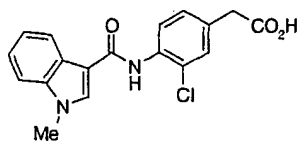


1-メチル-3-インドリルカルボン酸 (1.01 g, 5.71 mmol)、4-アミノ-3-クロロフェニル酢酸 エチル エステル (1.22 g, 5.71 mmol)、HOBt (0.86 g, 6.34 mmol)およびDMAP (0.14 g, 1.15 mmol)をDMF (20 ml)中、EDC HCl (1.44 g, 7.49 mmol)を加え、70℃で18時間攪拌する。反応液を室温に冷却し、水を加え酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より [3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (639 mg, 30 %)を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.28 (broad s, 1H), 8.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 371 ($M^+ + 1$).

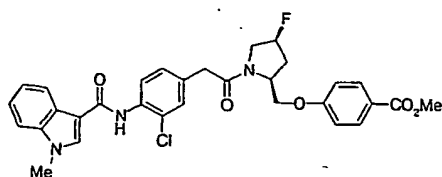
[工程 2] [3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸の合成



[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (639 mg, 1.72 mmol) を THF (17.5 ml) に溶解し、0.25N NaOH (10.3 ml, 2.58 mmol) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を1N HCl (15 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して [3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (549 mg, 93 %) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.61 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.17 - 7.28 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

[工程 3] 4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



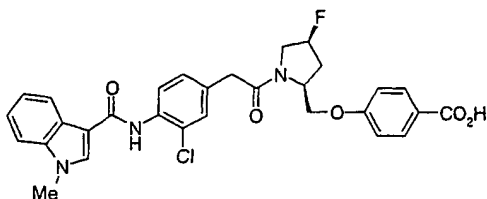
[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (20 mg, 0.70 mmol)、4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸メチル エステル (177 mg, 0.70 mmol)、HOBt (114 mg, 0.84 mmol)およびDMA P (17.0 mg, 0.14 mmol) を DMF (5.0 ml) 中、EDC HCl (161 mg, 0.84 mmol) を加え、室温で24時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。

抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より 4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸メチル エステル (176 mg, 43 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.03 - 2.69 (m, 2H), 3.59 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.68 - 4.19 (m, 9H, including singlet, 3H, at δ : 3.86, and singlet, 3H, at δ : 3.87), 4.47 - 4.63 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.27 (broad s, 1H), 8.56 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 578 (M⁺+1).

[工程 4] 4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸の合成



4-[1-[[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (176 mg, 0.30 mmol) を THF (3.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (1.83 ml, 0.45 mmol) を加え、室温で19時間、60℃で5時間攪拌する。反応液を1N HCl (5.0 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (120 mg, 71 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 1708, 1650, 1604, 1579, 1511, 1469 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.26 - 2.33 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.80 - 3.97 (m, 7H, including singlet, 3H, at δ : 3.89), 4.40 - 4.44 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.39 and 7.42 (each broad s, total 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 12.60 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 564 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: C, 63.89; H, 4.83; N, 7.45.

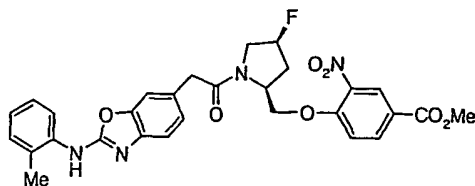
Found: C, 63.50; H, 5.01; N, 7.13.

実施例 148

3-アミノ-4-[(4S)-フルオロ-1-[(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

[工程 1] 4-[(4S)-フルオロ-1-[(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-ニトロ安息香酸 メチル エステル

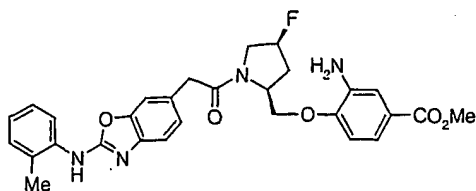
ルの合成



[(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (391 mg, 1.38 mmol) および 4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-ニトロ安息香酸メチル エステル (412 mg, 1.38 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、EDC HCl (405 mg, 2.11 mmol)、HOBt (2.5 mg, 0.02 mmol) および DMAP (2.5 mg, 0.02 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分より 4-[(4S)-フルオロ-1-[(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-3-ニトロ安息香酸 メチル エステル (460 mg, 59%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.67 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.58 (br, 1H), 4.72 (br, 1H), 5.31 (d, $J = 58.1$ Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 8.16 (m, 1H).

[工程 2] 3-アミノ-4-[(4S)-フルオロ-1-[(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



4-[(4S)-フルオロ-1-[(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ-3-ニトロ安息香酸 メチル エステル (460 mg, 0.82 mmol) および 5% パラジウム-炭素 (500 mg) をエタノール (5 ml) および THF (2 ml) 中、60時間常圧接触水素化を行う。反応液の触媒をろ過にて除き、濾液を減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メチル エステル (10:1, v/v) 流分より 3-アミノ-4-[(4S)-フルオロ-1-[(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (192 mg, 44%) を褐色固形物として得た。

IR (KBr) ν 1708, 1639, 1573 cm^{-1} ;

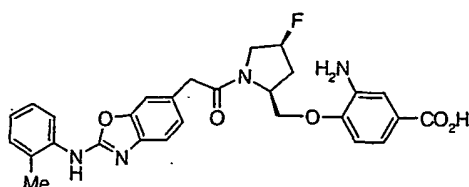
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.47 (dd, $J = 16.0, 21.5$ Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.11 (br, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 4.8, 8.8$ Hz, 1H), 4.49 (br, 1H), 4.73 (br, 1H), 5.33 (series of dt, $J = 4.4, 52.8$ Hz, total 1H), 6.90 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 11.2, 12.8$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 533 ($\text{M}^+ + \text{H}$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5 \cdot 2.5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 60.30; H, 5.93; N, 9.70.

Found: C, 60.48; H, 5.13; N, 9.26.

[工程 3] 3-アミノ-4-[(4S)-フルオロ-1-[(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸の合成



3-アミノ-4-[(4S)-フルオロ-1-[(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (191 mg, 0.36 mmol) を THF (3 ml) に溶解し、0.25N NaOH (3 ml) を加え、5時間加熱還流する。反応液を冷却し、減圧下に溶媒を濃縮しクロロホルム-メタノール混合液 (5:1, v/v) で希釈する。これを、1N HCl 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v) 流分より標題物 (76 mg, 41%) を褐色固形物として得た。

IR (ATR) ν 1639, 1573 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.27 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 3.7-4.1 (series of m, total 4H), 4.24 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 5.42 (series of d, $J = 53.2$ Hz, total 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 14.4$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.22 (m, total 3H), 7.33 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 9.67 (br, 1H).

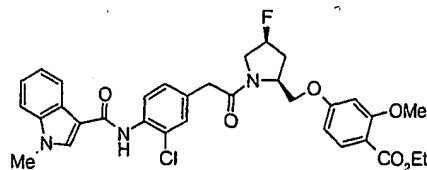
MS (ESI) 519 ($\text{M}^+ + 1$).

実施例 149

4-[1-[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-2-メトキシ安息香酸:

[工程 1] 4-[1-[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-2-メトキシ安息

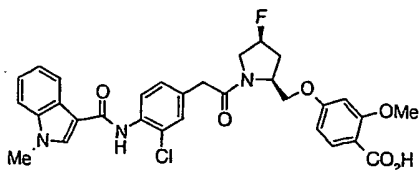
香酸 エチル エステルの合成



4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-2-メトキシ安息香酸 エチル エステル (179.1 mg, 0.602 mmol)、3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (206.4 mg, 0.602 mmol) および HOBt (32.6 mg, 0.241 mmol) を DMF (14 ml) 中、EDC HCl (173.2 mg, 0.904 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、これを順次1N HClおよび飽和重曹水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (25:1, v/v) 流分より 4-[1-[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-2-メトキシ安息香酸 エチル エステル (100 %) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, OCH_2Me), 1.72-2.70 (total 2 H, series of m), 3.52-4.18 (total 11H, series of m, including 3H, s, at δ : 3.34 and 3H, s at δ : 3.92), 4.30 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, OCH_2Me), 4.50-4.66 (2H, m), 5.31 (1H, d, $J = 52.4$ Hz), 6.40-6.64 (total 2H, m), 7.20 (1H, m), 7.29-7.45 (4H, m), 7.75-7.88 (2H, m), 8.14 (1H, m), 8.25 (1H, m), 8.57 (1H, m).

[工程 2] 4-[1-[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-2-メトキシ安息香酸の合成



4-[1-[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]-2-メトキシ安息香酸 エチルエステル (374.6 mg, 0.602 mmol) を THF (8.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (8.0 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を濃縮し、1N HCl (2.5 ml) を加えて中和後、析出結晶を減圧濾取、水洗後、50℃で減圧乾燥して標題物 (345.8 mg, 97%) をアモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 1608, 1511 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.15–2.40 (2H, m), 3.40–4.78 (total 13H, m, including 3H, s at δ : 3.84 and 3H, s at δ : 3.91), 5.42, 5.49 (total 1H, br d, J = 52.0 Hz), 6.50–6.80 (2H, m), 7.23 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.70 (2H, m), 8.16 (1H, m), 8.29 (1H, s), 9.32 (1H, m), 12.15 (1H, br s, CO_2H).

MS (ESI) m/z 594 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 60.83; H, 5.11; N, 6.87; Cl, 5.79; F, 3.10.

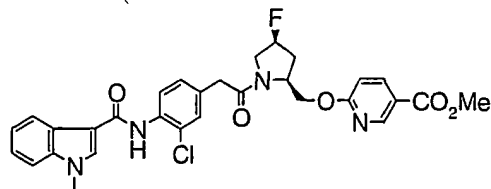
Found: C, 60.53; H, 5.01; N, 6.71; Cl, 5.69; F, 3.09.

実施例 150

6-[1-[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸:

[工程 1] 6-[1-[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノ]フェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸 メチル

エステル合成

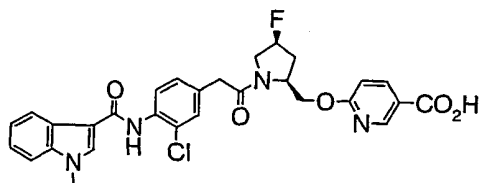


6-(1-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)ニコチン酸 メチル エステル (197 mg, 0.50 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリフルオロ酢酸 (10 ml) 加え、反応液を室温で30分攪拌する。反応液を減圧下に溶媒を留去する。残渣に飽和重曹水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去。得られる残渣はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。本化合物、[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]酢酸 (171 mg, 0.5 mmol)、HOBt (70 mg, 0.5 mmol) およびトリエチルアミン (208 μ l, 1.5 mmol) を THF (5.0 ml) およびアセトニトリル (5.0 ml) 中、0℃で EDC·HCl (144 mg, 0.75 mmol) を加えた後、反応液を室温で16時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和重曹水溶液および 2 M クエン酸水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (95:5, v/v) 溶出部より6-[1-[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸 メチル エステル (330 mg, 100 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.55 (m, 2H), 3.55-4.05 (m, 10H), 4.25-4.85 (m, 3H), 5.24-5.37 (m, 1H), 6.78 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H), 7.8

0 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.13-8.25 (m, 3H), 8.54-8.59 (m, 1H), 8.80-8.86 (m, 1H).

[工程 2] 6-[1-[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸の合成



6-[1-[3-クロロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニルアセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]ニコチン酸 メチル エステル (330 mg, 0.5 mmol) を THF (10 ml) およびメタノール (15 ml) に溶解し、1 N NaOH (1.0 ml, 1.0 mmol) を加え、70℃で18時間攪拌する。反応液を冷却後、水および1N HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (270 mg, 96%) を白色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2983, 1600, 1511, 1222 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.20-2.40 (m, 2H), 3.50-4.00 (m, 7H), 4.10-4.80 (m, 3H), 5.38-5.52 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.68-8.73 (m, 1H), 9.29 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 565 ($\text{M}+\text{H}^+$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_5 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 60.68; H, 4.74; N, 9.76.

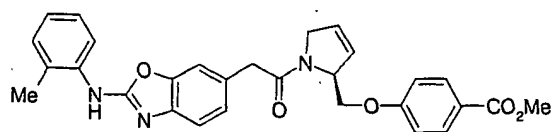
Found: C, 60.49; H, 4.72; N, 9.56.

実施例 151

4-[3,4-デヒドロ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]

ル]- (2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸の合成:

[工程 1] 4-[3,4-デヒドロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]- (2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成の合成

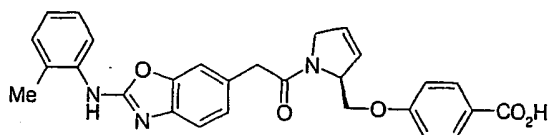


[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (223 mg, 0.79 mmol)、4-[3,4-ジヒドロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (184 mg, 0.79 mmol)、HOBt (21.0 mg, 0.16 mmol) およびトリエチルアミン (0.16 ml, 1.15 mmol) および DMF (7.5 ml) に溶解し、EDC HCl (227 mg, 1.15 mmol) を加え、室温で12時間攪拌する。反応液水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より4-[3,4-デヒドロ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]- (2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (331 mg, 84 %) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.31 - 4.35 (m, 2H), 4.42 (dd, $J = 9.5, 5.4$ Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.87 - 5.95 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.05 - 7.09 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

MS (ESI) 498 ($\text{M}^+ + 1$).

[工程 2] 4-[3,4-デヒドロ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸の合成



4-[3,4-デヒドロ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (331 mg, 0.67 mmol) を THF (7.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (4.00 ml, 1.00 mmol) を加え、室温で6時間攪拌する。反応液を1N HCl (10 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (241 mg, 75 %) を淡黄色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3060, 2921, 1681, 1639, 1604, 1573, 1509, 1423 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.29 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.23 - 4.25 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.18 (broad s, 1H), 5.96 - 6.02 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 - 7.09 (m, 2H), 7.21 - 7.23 (m, 3H), 7.30 (broad s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 9.63 (broad s, 1H).

MS (FAB) 484 ($M^+ + 1$);

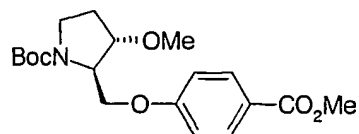
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 68.28; H, 5.32; N, 8.53.

Found: C, 68.03; H, 5.35; N, 8.42.

実施例 152

4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 :

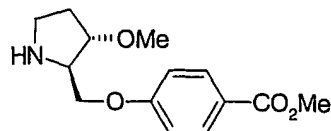
[工程 1] 4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



4-[(3S)-ヒドロキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (501 mg, 1.43 mmol) を DMF (7.5 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60 % 油性、68 mg, 1.71 mmol) を徐々に加える。反応液を0℃で30分攪拌後、ヨウ化メチル (0.27 ml, 4.28 mmol) を加え、反応混合液をさらに同温度で1時間攪拌する。反応液に飽和 塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1, v/v) 流分より 4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (569 mg, 100 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (broad s, 9H), 1.95 - 2.19 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.38 - 3.54 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.93 - 4.30 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

[工程 2] 4-[(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

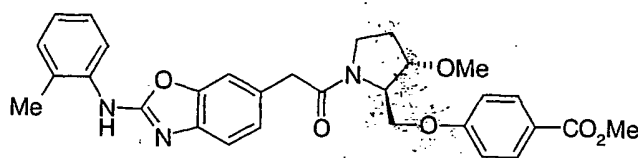


4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]

シ]安息香酸 メチル エステル (569 mg, 1.56 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を加え、反応液を室温で3時間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水溶液を加えて中和後、クロロホルムにて抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して4-[(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (356 mg, 86 %) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.86 - 2.01 (m, 3H), 3.02 - 3.15 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.95 - 4.02 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[工程 3] 4-[(3S)-メトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

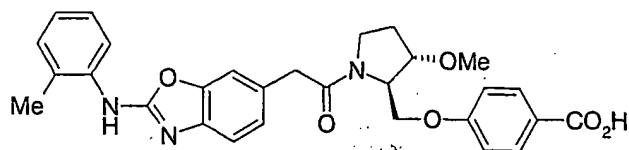


[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (189 mg, 0.67 mmol)、4-[(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (178 mg, 0.67 mmol)、HOBt (18.0 mg, 0.13 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 ml, 1.01 mmol) を DMF (7.0 ml) 中、EDC HCl (193 mg, 1.01 mmol) を加え、室温で24時間攪拌する。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より4-[(3S)-メトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (384 mg, 100 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.56 - 3.68 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 10.0, 6.8$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.04 - 7.08 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.01 (broad s, 1H).

MS (ESI) m/z 530 ($M^+ + 1$).

[工程 4] 4-[(3S)-メトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸の合成



4-[(3S)-メトキシ-1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (384 mg, 0.73 mmol) を THF (7.5 ml) に溶解し、0.25N NaOH (4.40 ml, 1.09 mmol) を加え、室温で5時間攪拌する。反応混合液を1N HCl (10 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (300 mg, 80 %) を褐色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2927, 1681, 1639, 1604, 1575, 1486, 1438 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.08 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.21 - 4.23 (m, 2H), 7.00 - 7.08 (m, 4H), 7.22 - 7.25 (m, 3H), 7.31 (broad s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 9.59 (broad s, 1H).

MS (FAB) m/z 516 ($M^+ + 1$);

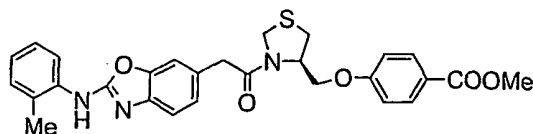
Anal. Calcd for $C_{29}H_{29}N_3O_6 \cdot H_2O$: C, 65.28; H, 5.86; N, 7.88.

Found: C, 65.57; H, 5.95; N, 7.87.

実施例 153

4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4R)-チアゾリジニルメトキシ]安息香酸:

[工程 1] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4R)-チアゾリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

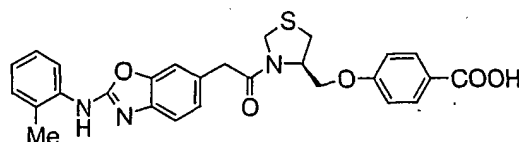


4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4R)-チアゾリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (354 mg, 1.4 mmol)、[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (395 mg, 1.4 mmol)、HOBt (189 mg, 1.4 mmol)およびトリエチルアミン(583 μ l, 4.2 mmol)を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、0°Cで攪拌下に EDC \cdot HCl (403mg, 2.1 mmol)を加え、反応液を室温で16時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去。残渣に水を加え酢酸エチルにて抽出する。抽出液を順次飽和重曹水、2-Mクエン酸水溶液および飽和重曹水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4R)-チアゾリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (600 mg, 83%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 and 2.36 (total 3H, each s), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.80-4.94 (m, 10H), 6.81-7.41 (m, 9H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.06

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[工程 2] 4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4R)-チアゾリジニルメトキシ]安息香酸の合成



4-[1-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(4R)-チアゾリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (600 mg, 1.16 mmol) を THF (5.0 ml) およびエタノール (3.0 ml) に溶解し、1N NaOH (1.5 ml, 1.5 mmol) を加え、70°Cで18時間攪拌する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒を留去する。残渣に1N HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (560 mg, 96%) を白色結晶性粉末として得た。

IR (KBr) ν 2987, 2900, 1639, 1575, 1241, 754 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.30 (s, 3H), 3.05-3.30 (m, 3H), 3.70-4.30 (m, 3H), 4.56-5.00 (m, 3H), 7.06-7.33 (m, 9H), 7.80-7.88 (m, 3H).

MS (FAB) m/z 504 ($M^+ + 1$);

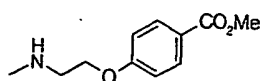
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 64.40; H, 5.00; N, 8.34; S, 6.37.

Found: C, 63.76; H, 4.98; N, 8.18; S, 6.17.

実施例 154

4-[2-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]-N-メチルアセタミド]エトキシ]安息香酸:

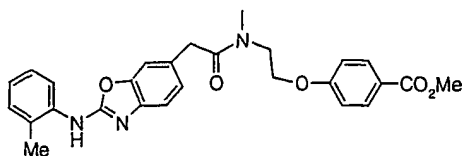
[工程 1] 4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(メチルアミノ)エタノール (3.03 g, 17.3 mmol) を THF (100 ml) に溶解し、4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (2.77 g, 18.2 mmol)、窒素気流下、0℃で攪拌下に、トリフェニルフォスフィン (6.35 g, 24.2 mmol) および DIAD (3.5 ml, 24.5 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 流分より4-[2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]エトキシ]安息香酸 メチル エステル (4.09 g, 76%) を黄色油状物として得た。本化合物 (933 mg, 3.01 mmol) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、反応液をさらに室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水を加えて中和後、クロロホルム-メタノール混合液 (5:1, v/v) にて抽出する。抽出液を飽和重曹水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]安息香酸 メチル エステル (618 mg, 98%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.54 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 5.0 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.14 (dd, J = 5.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

[工程 2] 4-[2-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル] N-メチルアセタミド]エトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル酢酸 (154 mg, 0.55 mmol)、4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]安息香酸 メチル エステル (117 mg, 0.55 mmol) をDMF (6 ml) に溶解し、EDC HCl (157 mg, 0.81 mmol)、HOBt (5 mg, 0.04 mmol) およびDMAP (5 mg, 0.04 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 流分より 4-[2-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]-N-メチルアセタミド]エトキシ]安息香酸 メチル エステル (207 mg, 80%) を黄色油状物として得た。

IR (ATR) ν 1710, 1631, 1573 cm^{-1} ;

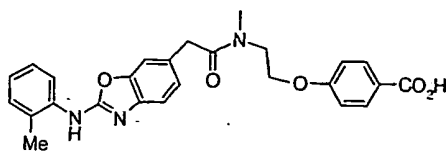
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (s, 3H), 3.16 (series of d, $J = 2.4$ Hz, total 2 H), 3.79 (m, 3 H), 3.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.23 (series of t, $J = 4.8$ Hz, total 1H), 6.87 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.04 (br, 2H), 8.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_5$, H_2O : C, 65.98; H, 5.95; N, 8.55.

Found: C, 65.98; H, 5.73; N, 7.68.

[工程 3] 4-[2-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]-N-メチルアセタミド]エトキシ]安息香酸の合成



4-[2-[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]-N-メチルアセタミド]エトキシ]安息香酸 メチル エステル (206.9 mg, 0.44 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.25N NaOH (5 ml) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液にさらに NaOH (500 mg) を加え、3時間加熱還流する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をクロロホルム-メタノール混合液 (5:1, v/v) で希釈し、これを1N HCl洗淨、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) 流分より標題物 (101 mg, 51%) を淡赤色固形物として得た。

IR (ATR) ν 1683, 1637, 1604, 1573 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.71 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

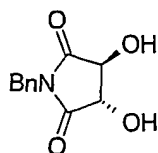
Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 65.45; H, 5.70; N, 8.80.

Found: C, 65.35; H, 5.72; N, 8.25.

実施例 155

4-[(4R)-メトキシ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸:

[工程 1] 1-ベンジル-(3S, 4S)-ジヒドロキシ-2,5-ジオキソピロリジンの合成



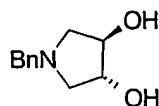
D-酒石酸 (25.0 g, 0.17 mol) およびベンジルアミン (19.6 g, 0.18 mmol) をキシレン (500 ml) 中、Dean-Stark水分分離装置を付け18時間加熱還流する。反応液を冷却し、減圧下に溶媒留去して1-ベンジル-(3S, 4S)-ジヒドロキシ-2,5-ジオキソピロリジン (33.7 g, 90 %) を褐色固形物として得た。

IR (KBr) ν 3291, 1710, 1434 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.40 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.25 - 7.33 (m, 5H).

MS (FAB) m/z 222 ($\text{M}^+ + 1$).

[工程 2] 1-ベンジル-(3R, 4R)-ジヒドロキシピロリジンの合成

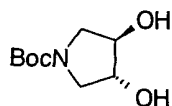


1-ベンジル-(3S, 4S)-ジヒドロキシ-2,5-ジオキソピロリジン (17.3 g, 78.3 mmol) を、水素化アルミニウムリチウム (8.91 g, 235 mmol) の THF (500 ml) 懸濁液に0℃で攪拌下に加える。反応液をさらに18時間加熱還流する。反応液を0℃に冷却し、酢酸エチル (50 ml) を加え、30分攪拌後、氷水を加える。反応液をセライトろ過、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して1-ベンジル-(3R, 4R)-ジヒドロキシピロリジン (9.60 g, 63 %) を赤色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 - 2.47 (m, 2H), 2.94 - 2.98 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 7.24 - 7.33 (m, 5H).

MS (ESI) m/z 194 ($\text{M}^+ + 1$).

[工程 3] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-(3R, 4R)-ジヒドロキシピロリジンの合成

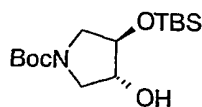


1-ベンジル-(3R, 4R)-ジヒドロキシピロリジン (9.60 g, 49.7 mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (10.8 g, 49.7 mmol) を酢酸エチル (400 ml) 中、5%パラジウム/炭素 (53.1 % wet, 4.20 g) を加え、室温、常圧で14時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去して1-(tert-ブトキシカルボニル)-(3R, 4R)-ジヒドロキシピロリジン (5.64 g, 35 %) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (s, 9H), 3.11 (dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 2H), 3.34 - 3.38 (m, 2H), 3.86 - 3.87 (m, 2H), 5.03 - 5.04 (m, 2H).

MS (ESI) m/z 189 ($M^+ + 1 - \text{CH}_3$).

[工程 4] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-(3R)-ヒドロキシピロリジンの合成



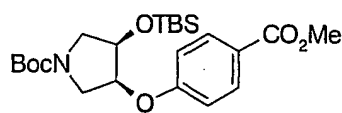
1-(tert-ブトキシカルボニル)-(3R, 4R)-ジヒドロキシピロリジン (5.64 g, 27.8 mmol) の THF (50 ml) 溶液に、0°Cで攪拌下に水素化ナトリウム (60 % 油性, 1.10 g, 27.5 mmol) を徐々に加え、反応液を室温で4時間攪拌する。反応液にtert-ブチルジメチルシリルクロリド (TBSCl) (4.15 g, 27.5 mmol) を加え、3時間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル

にて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1, v/v) 流分より 1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(4*R*)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-(3*R*)-ヒドロキシピロリジン (5.27 g, 60 %) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 3.20 - 3.36 (m, 2H), 3.52 - 3.65 (m, 2H), 4.06 - 4.12 (m, 2H).

MS (ESI) *m/z* 318 (M⁺+1).

[工程 5] 4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(4*R*)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-(3*S*)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



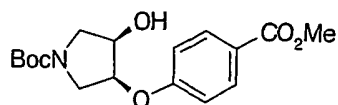
1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(4*R*)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-(3*R*)-ヒドロキシピロリジン (5.27 g, 16.6 mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (2.53 g, 16.6 mmol) およびトリフェニルフォスフィン (4.79 g, 18.3 mmol) を THF (15 ml) 中、DIAD (3.60 ml, 18.3 mmol) を加え、反応混合液を6時間加熱還流する。反応液室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1, v/v) 流分より 4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(4*R*)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-(3*S*)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステルおよび少量の4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステルを黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : -0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.38 (m, 1H), 3.48 - 3.64 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.43

(m, 1H), 4.72 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 437 ($M^+ + 1 - CH_3$).

[工程 6] 4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-ヒドロキシ-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

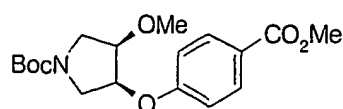


前記、4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステルおよび少量の4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (total 4.75 g) に酢酸 水 - THF (3 : 1 : 1, v/v, 50 ml) を加え、室温で23時間攪拌する。反応液に飽和重曹水を加えて中和後、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より 4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-ヒドロキシ-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステル (3.86 g, 71 %; 2工程) を無色油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45 (broad s, 9H), 2.45 (m, 1H), 3.39 - 3.58 (m, 2H), 3.68 - 3.82 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.00 - 8.03 (m, 2H).

MS (ESI) m/z 323 ($M^+ + 1 - CH_3$).

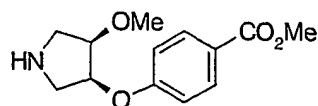
[工程 7] 4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(4R)-メトキシ-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(4*R*)-ヒドロキシ-(3*S*)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステル (505 mg, 1.50 mmol) およびヨウ化メチル (0.30 ml, 1.79 mmol) をTHF (10 ml) 中、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60 % 油性, 72.0 mg, 1.79 mmol) を徐々に加える。反応混合液をさらに同温度で2時間攪拌する。反応液に飽和 塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1, v/v) 流分より 4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(4*R*)-メトキシ-(3*S*)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステル (657 mg, 100 %) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (broad s, 9H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.72 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.98 - 8.00 (m, 2H).

[工程 8] 4-[(4*R*)-メトキシ-(3*S*)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

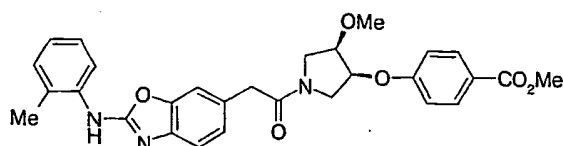


4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(4*R*)-メトキシ-(3*S*)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステル (601 mg, 1.71 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、反応液をさらに室温で2.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹

水を加えて中和後、クロロホルムにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去4-[(4R)-メトキシ-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステルの (339 mg, 79 %) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.11 - 3.20 (m, 3H), 3.28 (dd, J = 12.5, 5.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

[工程 9] 4-[(4R)-メトキシ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



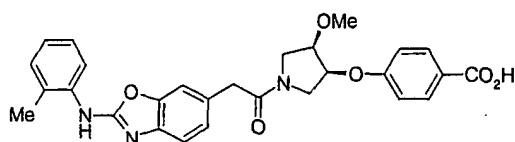
[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (189 mg, 0.67 mmol)、4-[(4R)-メトキシ-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステル (168 mg, 0.67 mmol)、HOBt (18.0 mg, 0.13 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 ml, 1.00 mmol) を DMF (5.0 ml) 中、EDC HCl (192 mg, 1.00 mmol) を加え、室温で24時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル流分より4-[(4R)-メトキシ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステル (345 mg, 100 %) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.54 - 3.81 (m, 6H), 3.84 and 3.87 (each s, total 3H), 4.05 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 6.88 - 6.93

(m, 2H), 7.02 - 7.08 (m, 4H), 7.20 - 7.37 (m, 4H), 7.90 - 7.99 (m, 4H).

MS (ESI) m/z 516 ($M^+ + 1$).

[工程 10] 4-[(4R)-メトキシ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸の合成



4-[(4R)-メトキシ-1-[[2-(2-メチルフェニルアミノ)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(3S)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 メチル エステル (345 mg, 0.67 mmol) を THF (7.0 ml) に溶解し、0.25N NaOH (4.01 ml, 1.00 mmol) を加え、室温で7時間攪拌する。反応液を1N HCl (3.0 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (218 mg, 65 %) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2935, 1683, 1639, 1602, 1575, 1508, 1440 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.30 (s, 3H), 3.52 and 3.28 (each s, total 3H), 3.41 - 3.65 (m, 2H), 3.68 and 3.71 (each s, total 2H), 3.79 - 3.99 (m, 2H), 4.12 and 4.19 (each m, total 1H), 5.11 and 5.17 (each m, total 1H), 7.03 - 7.11 (m, 4H), 7.22 - 7.28 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 9.85 (broad s, 1H).

MS (FAB) m/z 502 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: C, 63.63; H, 5.72; N, 7.95.

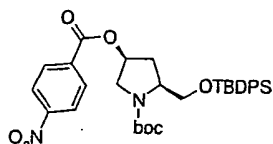
Found: C, 63.69; H, 5.55; N, 8.01.

実施例 156

トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-メトキシメチル

— (4 R) —ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 :

[工程 1] 1-tert-ブトキシカルボニル— (2 S) —tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル— (4 S) — (4-ニトロベンゾイルオキシ) ピロリジンの合成

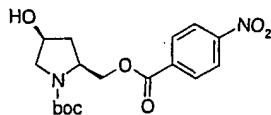


1-tert-ブトキシカルボニル— (2 S) —tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル— (4 R) —ヒドロキシピロリジン (10.51 g, 23.0 mmol)、4-ニトロ安息香酸 (3.85 g, 23.0 mmol) およびトリフェニルフォスフィン (6.03 g, 23.0 mmol) を THF (300 ml) 中、DIAD (4.53 ml, 23.0 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (5/1) 流分より 1-tert-ブトキシカルボニル— (2 S) —tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル— (4 S) — (4-ニトロベンゾイルオキシ) ピロリジン (15.39 g, 100%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (s, 9H), 1.36 and 1.45 (each s, total 9H, amide isomers), 2.39-2.64 (m, 2H), 3.44-3.78 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 13.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.98-4.24 (m, 2H), 5.56 (br, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.51-7.65 (m, 4H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 606 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 1-tert-ブトキシカルボニル— (4 S) —ヒドロキシー— (2 S) — (4-ニトロベンゾイルオキシメチル) ピロリジンの合成

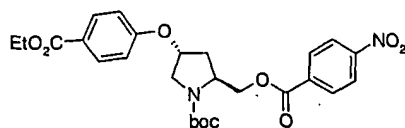


1-tert-ブトキシカルボニル- (2 S) -tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル- (4 S) - (4-ニトロベンゾイルオキシ) ピロリジン (15.4 g, 24.5 mmol) を THF (500 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に 1.0 M テトラブチルアンモニウム フルオリド-THF 溶液 (25.4 ml, 25.4 mmol) を加え、反応液を徐々に室温に戻し14時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (2/1) および クロロホルム/アセトン (10/1) 流分より 1-tert-ブトキシカルボニル- (4 S) -ヒドロキシ- (2 S) - (4-ニトロベンゾイルオキシメチル) ピロリジン (2.53 g, 27.2%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.90-2.16 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 4.22 and 4.36 (each br, total 1 H, amide isomers), 4.51-4.72 (m, 3H), 8.23-8.29 (m, 4H).

MS (ESI) m/z 367 ($M^+ + 1$).

[工程 3] 4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (2 S) - (4-ニトロベンゾイルオキシメチル) - (4 R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 エチル エステルの合成

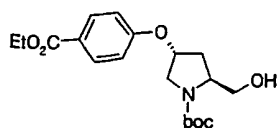


1-tert-ブトキシカルボニル- (4S) -ヒドロキシ- (2S) - (4-ニトロベンゾイルオキシメチル) ピロリジン (2.53 g, 6.91 mmol)、4-ヒドロキシア息香酸 エチル エステル (1.15 g, 6.91 mmol) およびトリフェニルフォスフィン (1.81 g, 6.91 mmol) を THF (100 ml) 中、DIAD (1.36 ml, 6.91 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) 流分を集め、さらにフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー [φ4 × 40 cm, クロロホルム/酢酸エチル (5/1)] 溶出液から4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (2S) - (4-ニトロベンゾイルオキシメチル) - (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 エチル エステル (2.55 g, 72%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (dt, J = 7.1, 2.0 Hz, 3H), 1.56 (s, 9H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 3.83 and 3.99 (each br, total 1H, amide isomers), 4.35 (dq, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 4.41-4.62 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 6.86 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 515 (M⁺+1).

[工程 4] 4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (2S) -ヒドロキシメチル- (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 エチル エステルの合成

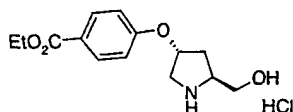


4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (2S) - (4-ニトロベンゾイルオキシメチル) - (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 エチル エステル (2.55 g, 4.96 mmol) をエタノール (100 ml) 中、炭酸カリウム (685 mg, 4.96 mmol) を加え、室温で24時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) 流分より4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (2S) -ヒドロキシメチル- (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 エチル エステル (1.36 g, 75%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.89 (br, 1H), 2.34 (m, 1H), 3.58-3.97 (m, 4H), 4.05-4.26 (m, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.69 and 4.88 (each br, total 1H, amide isomers), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

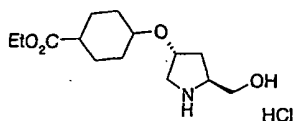
MS (ESI) m/z 366 ($M^+ + 1$).

[工程 5] 4- [(2S) -ヒドロキシメチル- (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 エチル エステル 塩酸塩の合成



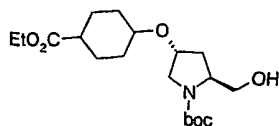
4- [1-tert-ブトキシカルボニル- (2S) -ヒドロキシメチル- (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 エチル エステル (1.36 g, 3.72 mmol) を ジオキサン (50 ml) に溶解し、4 N HCl/ジオキサン溶液 (30 ml) を加え、室温で3.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して4- [(2S) -ヒドロキシメチル- (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 エチル エステル 塩酸塩 (1.21 g, 100%) を褐色油状物として得、本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

[工程 6] 4-[(2S)-ヒドロキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル 塩酸塩の合成



4-[(2S)-ヒドロキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ] 安息香酸 エチル エステル 塩酸塩 (1.21 g, 3.72 mmol) およびロジウム/アルミナ (1.2 g) をエタノール (30 ml) 中、室温、4 kg/cm² の水素下で3日間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を濾取し、濾液を減圧下に溶媒留去して4-[(2S)-ヒドロキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル 塩酸塩を褐色油状物として得、本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

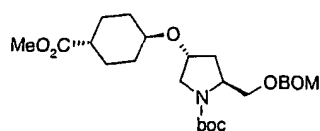
[工程 7] 4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ヒドロキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルの合成



4-[(2S)-ヒドロキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル 塩酸塩の合成 (3.72 mmol) および飽和重曹水 (10 ml) をジオキサン (30 ml) 中、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (812 mg, 3.72 mmol) を加え、室温で2日間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、これを飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去し

て4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ヒドロキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル [1.28 g, 93%(3 工程)] を褐色油状物として得、本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

[工程 8] トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ベンジルオキシメチルオキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ヒドロキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (1.28 g, 3.45 mmol) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.20 ml, 6.90 mmol) および ベンジルオキシカルボニル クロリド (BOMCl) (0.72 ml, 5.18 mmol) を加え、室温窒素気流下で14時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンにて抽出する。抽出液を1 N HClおよび飽和重曹水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (2/1) 流分より4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ベンジルオキシメチルオキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (1.02 g, 60%) を無色油状物として得、本化合物は以下の工程で異性化を実施した。

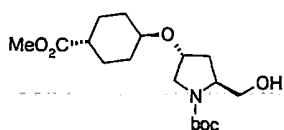
4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ベンジルオキシメチルオキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エ

チル エステル (1.02 g, 2.07 mmol) をエタノール中、ナトリウムエトキシド (1.41 g, 20.7 mmol) を加え、13時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去する。残渣に1 N HCl を加えて酸性にし、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をメタノール/トルエン (1:10、22 ml) に溶解し、2.0 M トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 (1.04 ml, 2.07 mmol) を加え、室温で5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー [φ3×30 cm, n-ヘキサン/酢酸エチル (10/1) 溶出液] およびシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル (10/1) 展開液] にて精製し、トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ベンジルオキシメチルオキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル [326 mg, 33% (2 工程)] を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.30 (m, 3H), 1.39-1.51 (m, 11H), 1.92-2.22 (m, 6H), 2.25 (tt, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 3.24 (tt, J = 10.3, 3.7 Hz, 1H), 3.30-3.64 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.75 (br, 1H), 4.02 and 4.09 (each br, total 1H, amide isomers), 4.21 (br, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.73 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.34 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 478 (M⁺+1).

[工程 9] トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ヒドロキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

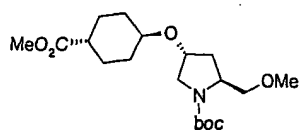


トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ベンジルオキシメチルオキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (326 mg, 0.683 mmol) および5% パラジウム/炭素 (wet.) (326 mg) をメタノール (10 ml) 中、室温で14時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去してトランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ヒドロキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (247 mg, 100%) を無色油状物として得、本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.33 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 5H), 2.26 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.33-3.51 (m, 2H), 3.53 and 3.56 (each d, $J = 6.8$ and 7.1 Hz respectively, total 1 H, amide isomers), 3.66 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 4.09 (br, 2H).

MS (ESI) m/z 358 ($M^+ + 1$).

[工程 10] トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



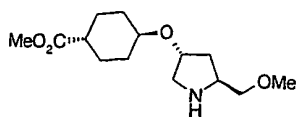
トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ヒドロキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (247 mg, 0.683 mmol) を DMF (5 ml) に溶解し、窒素気流下、0℃で

攪拌下に水素化ナトリウム(60% 油性、55 mg, 1.37 mmol) を徐々に加える。反応液を 同温度で30分攪拌後、ヨウ化メチル (85 μ l, 1.37 mmol) を加える。さらに同温度で4時間攪拌後水素化ナトリウム(60% 油性、55 mg, 1.37 mmol) およびヨウ化メチル (85 μ l, 1.37 mmol) を加え、反応混合液を室温で14時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル(2/1) 流分よりトランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (260 mg, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.32 (m, 3H), 1.39-1.52 (m, 10H), 1.91-2.13 (m, 6H), 2.21-2.29 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.37-3.53 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.79 and 4.05 (each br, total 1H, amide isomers), 4.14 and 4.21 (each br, total 1H, amide isomers).

MS (ESI) m/z 372 ($M^+ + 1$).

[工程 11] トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



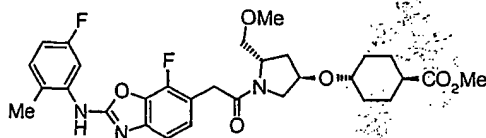
トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (260 mg, 0.70 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N NaOH を加えてアルカリ性にし、塩化メチレンにて抽出する。

抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して
トランス-4-[(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]
シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (150 mg, 81%) を黄色油状物と
して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-2.39 (m, 11H), 2.87 (dd, $J = 11.5, 3.2$ Hz, 1H),
3.05 (dd, $J = 11.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.20-3.34 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.48
(m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.07 and 4.14 (each br, total 1H, amide isomers).

MS (ESI) m/z 272 ($M^+ + 1$).

[工程 12] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-メ
トキシメチル-(4R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メ
チル エステルの合成



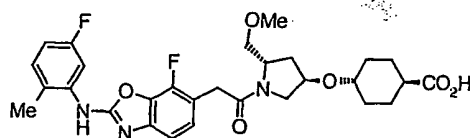
[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]
酢酸 (59 mg, 0.184 mmol)、トランス-4-[(2S)-メトキシメチル-(4
R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (50
mg, 0.184 mmol)、EDC HCl (53 mg, 0.276 mmol)、HOBt (37 mg, 0.276 mmol)
およびトリエチルアミン (128 μl , 0.920 mmol) を DMF (2 ml) 中、室温で3日
間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗
浄、無水硫酸ナトリウムで加熱還流する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒を留去
する。残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるカラムクロマトグラフィー[クロ
ロホルム/アセトン (7/1) 溶出液]にて精製してトランス-4-[1-[[2-

(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (2S)-メトキシメチル- (4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (99 mg, 94%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17-1.58 (m, 4H), 1.91-2.29 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.31 and 3.36 (each s, total 3H, amide isomers), 3.38-3.53 (m, 3H), 3.65 and 3.66 (s, 3H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.81-3.92 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 2H), 6.74 (dt, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 11.0, 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 572 ($M^+ + 1$).

[工程 13] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (2S)-メトキシメチル - (4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (2S)-メトキシメチル- (4R)-ピロリジニルオキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (99 mg, 0.173 mmol) を THF/メタノール (4/2 ml) に溶解し、1 N NaOH (2 ml) を加え、室温で13時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加え、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥。粗結晶をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール]

ル (20/1) 展開液] にて精製して標題物 (61 mg, 63%) を無色固形物として得た。

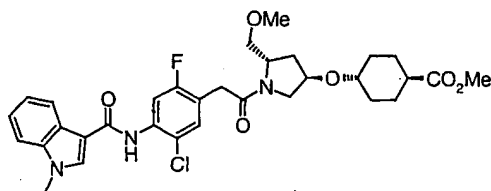
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12-1.41 (m, 5H), 1.86-2.20 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.38-3.98 (m, 7H), 4.09 and 4.31 (each m, total 2H, amide isomers), 6.89 (dt, $J = 8.3, 2.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 and 7.20 (each d, each $J = 8.1$ Hz, total 1H, amide isomers), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 10.05 (br, 1H), 12.06 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 558 ($M^+ + 1$).

実施例 157

トランス 4- [1- [[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] - (2S) -メトキシメチル- (4R) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 :

[工程 1] トランス 4- [1- [[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] - (2S) -メトキシメチル- (4R) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



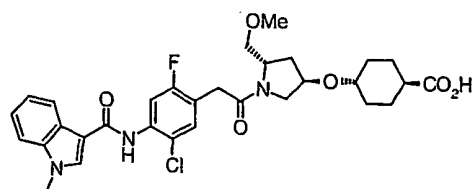
[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ) フェニル] 酢酸 (66 mg, 0.184 mmol)、トランス 4- [(2S) -メトキシメチル- (4R) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (50 mg, 0.184 mmol)、EDC HCl (53 mg, 0.276 mmol)、HOBT (37 mg, 0.276 mmol) およびトリエチルアミン (128 μl , 0.920 mmol) を DMF (2

ml) 中、室温で3日間攪拌する。反応液を水に注ぎ、差にて抽出する。抽出液を氷水および飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィー[クロロホルム/アセトン (7/1)にて展開]にて精製して トランス4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (99 mg, 88%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.56 (m, 4H), 1.92-2.38 (m, 6H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.33 and 3.35 (each s, total 3H, amide isomers), 3.37-3.49 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.23-4.39 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.49 and 8.50 (each d, each $J = 12.0$ Hz, total 1H, amide isomers).

MS (ESI) m/z 614 ($M^+ + 1$), 616 ($M^+ + 3$).

[工程 2] トランス4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3

ーインドリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] - (2S) - メトキシメチルー (4R) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (99 mg, 0.161 mmol) を THF/メタノール (2:1, 6 ml) に溶解し、1 N NaOH (2 ml) を加え、室温で13時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥。粗結晶をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール (20/1) にて展開] にて精製して標題物 (35 mg, 36%) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 3417, 2935, 1724, 1641, 1620, 1518, 1404 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11-1.41 (m, 4H), 1.87-2.19 (m, 7H), 3.24 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.35-3.56 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.68-3.86 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.09 and 4.33 (each m, total 2H, amide isomers), 7.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69 and 7.70 (each d, $J = 11.0$ and 11.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 8.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.05 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 600 ($M^+ + 1$), 602 ($M^+ + 3$);

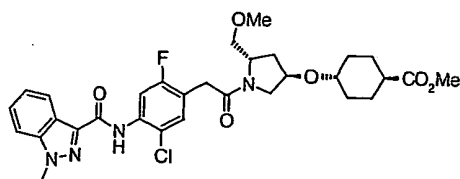
Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClFN}_3\text{O}_6 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: C, 60.95; H, 5.97; Cl, 5.80; F, 3.11; N, 6.88. Found: C, 60.79; H, 5.99; Cl, 5.83; F, 3.02; N, 6.83.

実施例 158

トランス-4- [1- [[5-クロロ-2-フルオロ-4- (1-メチルー3-インダゾリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] - (2S) - メトキシメチルー (4R) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4- [1- [[5-クロロ-2-フルオロ-4- (1-メチルー3-インダゾリルカルボニルアミノ) フェニル] アセチル] - (2S) - メトキシメチルー (4R) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸

メチル エステルの合成

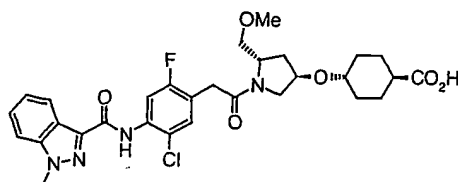


[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸 (137 mg, 0.380 mmol)、トランス-4-[(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (103 mg, 0.380 mmol)、EDC HCl (109 mg, 0.570 mmol)、HO Bt (77 mg, 0.570 mmol) およびトリエチルアミン (0.26 ml, 1.9 mmol) を DMF (2 ml) 中、室温で21時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出。抽出液を氷水および飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。エタノール荒れる残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィー[クロロホルム/アセトン (7/1)展開液]にて精製してトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (198 mg, 85%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.51 (m, 4H), 1.78 and 1.80 (each s, total 2H, amide isomers), 1.91-2.29 (m, 6H), 3.25 (m, 1H), 3.32 and 3.36 (each s, total 3H, amide isomers), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.62 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.69 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.25-4.39 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.43 and 8.44 (each d, each $J = 3.2$ Hz, total 1H, amide isomers).

MS (ESI) m/z 615 ($M^+ + 1$), 617 ($M^+ + 3$).

[工程 2] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (198 mg, 0.322 mmol) を THF/メタノール (2:1, 12 ml) に溶解し、1 N NaOH (4 ml) を加え、室温で13時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒除去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (145 mg, 75%) を無色アモルファスとして得た。

IR (ATR) ν 3361, 2939, 2864, 1724, 1685, 1620, 1529, 1408 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.13-1.43 (m, 4H), 1.84-2.21 (m, 7H), 3.25 (s, 3H), 3.34-3.57 (m, 4H), 3.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.74 (q, $J = 18.6$ Hz, 1H), 4.09 and 4.35 (each m, total 2H, amide isomers), 4.22 (s, 3H), 7.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 11.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), 12.07 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 601 ($\text{M}^+ + 1$), 603 ($\text{M}^+ + 3$);

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.1\text{HCl}$: C, 58.71; H, 5.76; Cl, 6.3

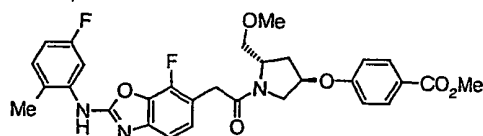
5; F, 3.10; N, 9.13.

Found: C, 58.83; H, 5.66; Cl, 6.60; F, 3.06; N, 9.14.

実施例 159

4- [1- [[2- (5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ) -7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (2S) -メトキシメチル- (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸:

[工程 1] 4- [1- [[2- (5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ) -7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (2S) -メトキシメチル- (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 メチル エステルの合成

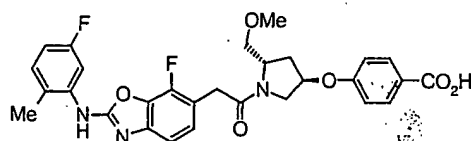


[2- (5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ) -7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] 酢酸 (127 mg, 0.400 mmol)、4- [(2S) -メトキシメチル- (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 メチル エステル (106 mg, 0.400 mmol)、EDC HCl (115 mg, 0.600 mmol)、HOBt (81 mg, 0.600 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 ml, 2.00 mmol) を DMF (2 ml) 中、室温で21時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィー [クロロホルム/アセトン (5/1) 展開液] にて精製して4- [1- [[2- (5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ) -7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル] アセチル] - (2S) -メトキシメチル- (4R) -ピロリジニルオキシ] 安息香酸 メチル エステル (118 mg, 52%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23-2.43 (m, 5H; including 2.32 ppm., s, 3H), 3.35 and 3.39 (each s, total 3H, amide isomers), 3.46-3.92 (m, 8H; including 3.79 ppm., s, 3H), 4.40 and 4.47 (each m, total 1H, amide isomers), 5.02 (m, 1H), 6.72-6.85 (m, 3H), 7.05 (br, 1H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.12 (dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz, 1H).

MS (ESI), m/z 566 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 4 - [1 - [[2 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - ベンゾキサゾリル] アセチル] - (2S) - メトキシメチル - (4R) - ピロリジニルオキシ] 安息香酸の合成



4 - [1 - [[2 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - ベンゾキサゾリル] アセチル] - (2S) - メトキシメチル - (4R) - ピロリジニルオキシ] 安息香酸 メチル エステル (118 mg, 0.209 mmol) を THF/メタノール (2:1, 12 ml) に溶解し、1 N NaOH (4 ml) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (92 mg, 80%) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2939, 1684, 1639, 1604, 1577, 1506, 1452, 1244 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.17 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 3.32 and 3.35 (each s, total 3H, amide isomers), 3.48 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.82-4.00 (m, 2

H), 4.22 and 4.50 (each m, total 1H, amide isomers), 5.13 and 5.18 (each m, total 1H, amide isomers), 6.89 (dt, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.00 and 7.01 (eachd, each $J = 7.6$ Hz, total 2H, amide isomers), 7.06 and 7.09 (each d, $J = 7.1$ and 4.4 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 10.03 (br, 1H), 12.63 (br, 1H).

MS (ESI) m/z 552 ($M^+ + 1$);

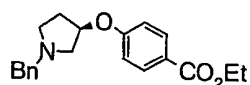
Anal. Calcd for $C_{29}H_{27}FN_3O_6 \cdot 0.5H_2O$: C, 62.14; H, 5.03; F, 6.78; N, 7.50.

Found: C, 62.33; H, 5.01; F, 6.70; N, 7.40.

実施例 160

4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾールアセチル]-(3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

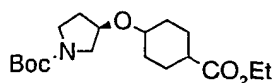
[工程 1] 4-[1-ベンジル-(3R)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 エチル エステルの合成



1-ベンジル-(2S)-ヒドロキシピロリジン (5.0 g, 28.2 mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸 エチル エステル (4.6 g, 28 mmol) およびトリフェニルフォスフィン (9.6 g, 36.7 mmol) を THF (30 ml) 中、0℃で攪拌下に DIAD (5.2 ml, 36.7 mmol) を加え、反応液を室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (4:1 ~ 1:1, v/v) 流分より4-[1-ベンジル-(3R)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 エチル エステル (5.8 g, 64%) をアモルファスとして得た。

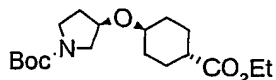
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.67 (br s, 1H), 1.95–2.04 (m, 1H), 2.30–2.33 (m, 1H), 2.58–2.62 (m, 1H), 2.73–2.78 (m, 2H), 2.96–3.00 (m, 1H), 3.67 (AB q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.86–4.89 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25–7.32 (m, 5H), 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

[工程 2] 4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルの合成



4-[1-ベンジル-(3R)-ピロリジニルオキシ]安息香酸 エチル エステル (3.8 g, 11.7 mmol) および 5% ロジウム／アルミナ (1.9 g) をエタノール (10 ml) および酢酸 (1.0 ml) 中、5 気圧の水素下で24時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン-酢酸エチル (5:1 ~ 4:1, v/v) 流分より4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (1.9 g, 47%) を淡黄色油状物として得た。

[工程 3] トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルの合成

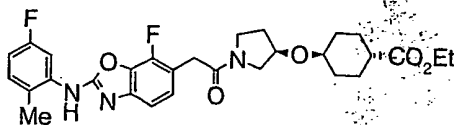


4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (1.7 g, 4.98 mmol) およびナトリウムメトキシド (2

0% エタノール溶液) (3.5 ml) をエタノール (15 ml) 中、3時間加熱還流する。反応液を冷却し、水で希釈し、これを酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 流分よりトランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (280 mg, 16%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.35 (m, 5H), 1.40-1.50 (m, 11H), 1.80-2.05 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 5H), 4.10-4.20 (m, 3H).

[工程 4] 4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]-(3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルの合成

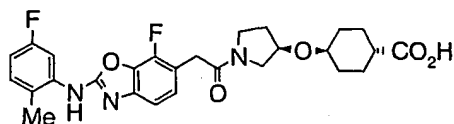


トランス-4-[1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (280 mg, 0.82 mmol) を塩化メチレン (5.0 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を加え、反応液を室温で0.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水を加えて中和後、塩化メチレンにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。(本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。) 得られた残渣 (0.41 mmol)、[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (130 mg, 0.41 mmol)、HOBT (84 mg, 0.41 mmol) およびトリエチルアミン (170 μl, 1.23 mmol) を THF

(5.0 ml) およびアセトニトリル (5.0 ml) 中、0℃で攪拌下にEDC-HCl (119 mg, 0.62 mmol) を加え、反応混合液を室温で16時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を順次飽和重曹水、2 M クエン酸水溶液および飽和重曹水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル (1:3, v/v) 展開液]にて精製して4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]- (3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチルエステル (170 mg, 77%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19-1.38 (m, 5H), 1.39-1.55 (m, 2H), 1.85-2.10 (m, 6H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.20-3.32 (m, 1H), 3.50-3.80 (m, 6H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.12-7.26 (m, 4H), 8.08-8.11 (m, 1H).

[工程 5] 4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]- (3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリルアセチル]- (3R)-ピロリジニルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチルエステル (170 mg, 0.31 mmol) を THF (5.0 ml) およびメタノール (3.0 ml) に溶解し、1N NaOH (1.0 ml, 1.0 mmol)を加え、70℃で18時間攪拌する。反応液を冷却し、減圧下に溶媒留去。得られる残渣に1N HClを加えて中和し、析出結

晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (140 mg, 87%) を白色固形物として得た。

IR (KBr) ν 2940, 1639, 1610, 1577, 1454, 1070 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10–1.25 (m, 2H), 1.30–1.45 (m, 2H), 1.80–2.00 (m, 6H), 2.10–2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.30–3.80 (m, 7H), 4.20–4.29 (m, 1H), 6.86–6.91 (m, 1H), 7.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.20–7.27 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 514 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

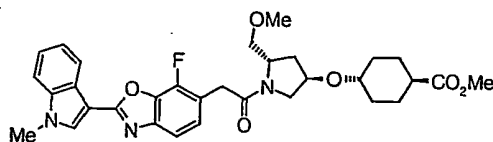
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C, 61.43; H, 5.84; N, 7.96.

Found: C, 61.64; H, 5.79; N, 7.77.

実施例 161

トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



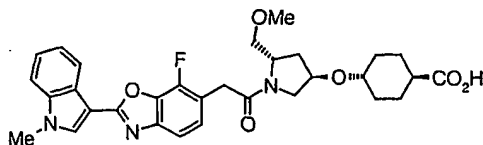
[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (122 mg, 0.376 mmol)、トランス-4-[(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステ

ル (102 mg, 0.376 mmol)、EDC HCl (108 mg, 0.564 mmol)、HOBt (76 mg, 0.564 mmol) およびトリエチルアミン (0.26 ml, 1.88 mmol) を DMF (2 ml) 中、室温で21時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を氷水および飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィー [クロロホルム/アセトン (10/1) 展開液] にて精製して トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (175 mg, 84%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.53 (m, 4H), 1.82 (s, 1H), 1.93-2.31 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.33 and 3.34 (each s, total 3H, amide isomers), 3.42 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.61 and 3.63 (each s, total 3H, amide isomers), 3.65 (s, 1H), 3.66-3.88 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.23-4.34 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 8.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.49 and 8.51 (each d, each $J = 11.7$ Hz, total 1H, amide isomers), 9.48 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 578 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリル)-6-ベンゾキサゾリル] アセチル]-(2S)-メトキシメチル-(4R)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[7-フルオロ-2-(1-メチル-3-インドリ

ル) - 6 - ベンゾキサゾリル] アセチル] - (2S) - メトキシメチル - (4R) - ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (175 mg, 0.324 mmol) を THF/メタノール (8/4 ml) に溶解し、1 N NaOH (4 ml) を加え、室温で15時間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1 N HClを加えて酸性にし、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (129 mg, 73%) を無色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2937, 2864, 1724, 1626, 1583, 1502, 1442, 1369 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.41 (m, 4H), 1.83-2.19 (m, 7H), 3.24 (s, 3H), 3.7-3.38 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.51 and 3.55 (each dd, $J = 10.7, 4.2$ and $10.7, 2.9$ Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.70 (dd, $J = 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.10 and 4.34 (each m, total 2H, amide isomers), 7.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.35 (dq, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.47 and 7.48 (each d, $J = 8.1$ and 8.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.63 (dd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 564 ($M^+ + 1$);

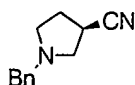
Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 65.02; H, 6.16; F, 3.32; N, 7.34.

Found: C, 64.72; H, 6.15; F, 3.21; N, 7.28.

実施例 162

4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]アセチル]-(3R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸:

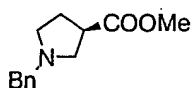
[工程 1] 1-ベンジル-(3R)-シアノピロリジンの合成



1-ベンジル-(3S)-ヒドロキシピロリジン (4.0 g, 22.6 mmol) およびトリエチルアミン (9.1 ml, 66 mmol) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にメタンスルフォニル クロリド (3.76 g, 33 mmol) を滴下する。滴下終了後、反応混合液を室温で時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル (1:4, v/v) 流分より生成物を淡黄色油状物として得る。これをDMSO (25 ml) に溶解し、シアン化ナトリウム (6.0 g, 113 mmol) を加え、60℃で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル (3:1 to 1:1, v/v) 流分より 1-ベンジル-(3R)-シアノピロリジン (3.2 g, 77%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.30 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 3H), 2.80-3.05 (m, 2H), 3.64 (AB q, $J = 12.9$ Hz, 2H), 7.25-7.34 (m, 5H).

[工程 2] 1-ベンジル-(3R)-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステルの合成

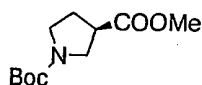


1-ベンジル-(3R)-シアノピロリジン (2.0 g, 10.75 mmol) を濃 HCl (15 ml) 中、0.5時間加熱還流する。反応液を冷却し、減圧下に溶媒留去。残渣をメタノール (10 ml) に溶解し、-50℃で攪拌下に塩化チオニル (2.6 ml) を加え、反応混合液をさらに室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られ

る残渣に飽和重曹水を加えて中和後、クロロホルムにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン:酢酸エチル (2:1 ~ 1:2, v/v) 流分より1-ベンジル-(3R)-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステル (1.6 g, 70%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08-2.12 (m, 2H), 2.50-2.69 (m, 3H), 2.88-3.03 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 7.25-7.32 (m, 5H).

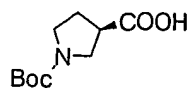
[工程 3] 1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステルの合成



1-ベンジル-(3R)-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステル (1.6 g, 7.3 mmol) および水酸化パラジウム-炭素 (300 mg) をメタノール (15 ml) 中、18時間常圧接触水素化を行う。反応液をろ過に触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去して無色油状物を得る。これを、塩化メチレン (20 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (2.0 g, 9.5 mmol) およびトリエチルアミン (2.0 ml) を加え、反応混合液を室温で6時間攪拌する。反応液を意味し減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン:酢酸エチル (5:1 ~ 1:1, v/v) 流分より 1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステル (1.2 g, 72%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (s, 9H), 2.12 (br s, 2H), 3.04-3.06 (m, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.48-3.70 (m, 3H), 3.71 (s, 3H).

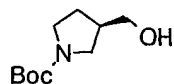
[工程 4] 1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルカルボン酸の合成



1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルカルボン酸 メチル エステル (1.6 g, 6.98 mmol) を THF (15 ml) およびメタノール (7 ml) に溶解し、1N NaOH (10 ml, 10 mmol)を加え、70℃で18時間攪拌する。反応液を冷却し、減圧下に溶媒留去。残渣に1N HClを加えて中和後、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して 1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルカルボン酸 (1.5 g, 80%) を白色結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (s, 9H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.08-3.11 (m, 1H), 3.36-3.62 (m, 4H).

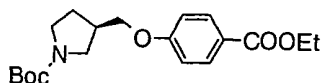
[工程 5] 1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジンメタノールの合成



1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルカルボン酸 (1.1 g, 5.11 mmol) を THF (15 ml) 中、0℃で攪拌下にボラン-ジメチルスルフィド (1.0 M THF 溶液) (8.0 ml, 8.0 mmol) を加え、反応液を室温で3時間、および3時間加熱還流する。反応液を冷却し、減圧下に溶媒留去。残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジンメタノール (1.2 g, 100 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.20-3.70 (m, 6H).

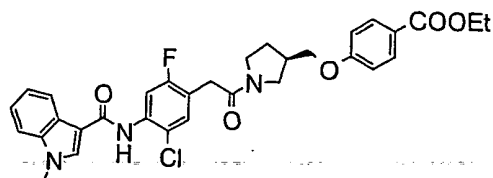
[工程 6] 4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸 エチル エステルの合成



1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジンメタノール (1.1 g, 5.11 mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸 エチル エステル (848 mg, 5.11 mmol) およびトリフェニルフォスフィン (1.74 g, 6.64 mmol) を THF (15 ml) 中、0℃で攪拌下に DIAD (1.34 g, 6.64 mmol) を加え、反応液をさらに室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸 エチル エステル (800 mg, 45%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.62-2.75 (m, 1H), 3.15-3.65 (m, 4H), 3.85-4.05 (m, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

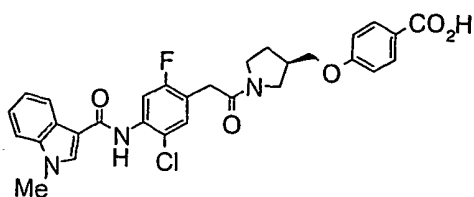
[工程 7] 4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]アセチル]-(3R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 エチル エステルの合成



4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸 エチル エステル (150 mg, 0.42 mmol) を塩化メチレン (5.0 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を加え、反応液をさらに室温で0.5時間攪拌する。反応混合液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水を加えて中和後、塩化メチレンにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残留物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。本油状物および [5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル] 酢酸 (180 mg, 0.5 mmol)、HOBt (70 mg, 0.5 mmol) およびトリエチルアミン (208 μ l, 1.5 mmol) を THF (5.0 ml) およびアセトニトリル (5.0 ml) 中、0℃で EDC·HCl (144 mg, 0.75 mmol) を加えて後、反応混合液をし16時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去し、水を加えて酢酸エチルにて抽出する。抽出液を順次飽和重曹水、2 M クエン酸水溶液および飽和重曹水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル (1:4, v/v) 溶出部より 4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニルアセチル]-(3R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 エチル エステル (140 mg, 55%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-1.39 (m, 3H), 1.80-2.30 (m, 2H), 2.62-2.88 (m, 1H), 3.35-4.10 (m, 8H), 4.20-4.40 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.34-7.45 (m, 4H), 7.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.25-8.30 (m, 1H), 8.48-8.53 (m, 1H).

[工程 8] 4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]アセチル]-(3R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸の合成



4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]アセチル]-(3R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 エチル エステル (140 mg, 0.24 mmol) を THF (10 ml) およびメタノール (5.0 ml) に溶解し、1N NaOH (1.0 ml, 1.0 mmol)を加え、70℃で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を水で希釈し、1N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (160 mg, 100%) を白色結晶性固形物として得た。

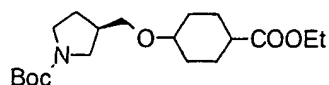
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.70-2.20 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 1H), 3.20-3.90 (m, 9H), 4.02-4.18 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 2.7, 7.5$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.9, 11.2$ Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.31 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 564 ($M + H$) $^+$.

実施例 163

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]アセチル]-3R-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルの合成



4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸 エチル エステル (650 mg, 1.86 mmol) および 5%ロジウム-アルミナ (300 mg) をエタノール (10 ml) および酢酸 (1.0 ml) 中、5 気圧の水素化で24時間接触水素化を行う。触媒をろ過にて除去し、濾液を減圧下に溶媒留去して4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (660 mg, 100 %) を無色油状物として得た。本化合物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。

[工程 2] シス 及び トランス-4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



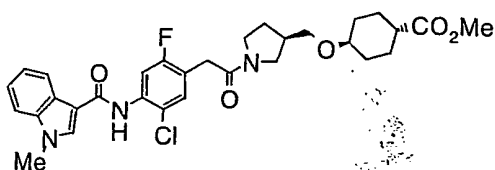
4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (640 mg, 1.91 mmol) およびナトリウムエトキシド エタノール溶液 (4.0 mmol) をエタノール (20 ml) 中、3時間加熱還流する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒留去。残渣を酢酸エチルにて希釈し、これを飽和食塩水洗浄無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して 4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸を得る。これをトルエン (16 ml) およびメタノール (4.0 ml) に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液) (1.4 ml) を滴下する。反応液を室温で1時間攪拌後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン:酢酸エチル (4:1, v/

v) 流分より4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (270 mg, 41% シス異性体、120 mg, 18% トランス異性体) を無色油状物として得た。

シス体; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-2.00 (m, 19H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.22-3.55 (m, 6H), 3.66 (s, 3H).

トランス体; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.28 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 11H), 1.90-2.10 (m, 6H), 2.20-2.50 (m, 2H), 3.00-3.55 (m, 7H), 3.66 (s, 3H).

[工程 3] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フロオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]アセチル]-(3R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

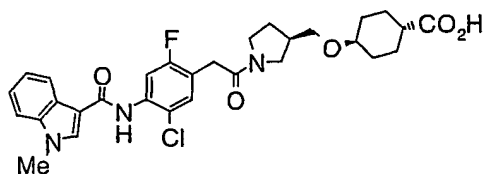


トランス-4-(1-tert-ブトキシカルボニル-(3R)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (120 mg, 0.35 mmol) を塩化メチレン (5.0 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を加え、反応混合液をさらに室温で0.5時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水を加えて中和後、塩化メチレンにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる粗成績体は本化合物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。本化合物および [5-クロロ-2-フロオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]酢酸 (126 mg, 0.35 mmol)、HOBt (48 mg, 0.35 mmol) およびトリエチルアミン (139 μl , 1.0 mmol) を THF (5.0 ml) およびアセトニトリル (5.0 ml) 中、0℃で攪拌下に EDC-HCl (100 mg, 0.52 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温

で16時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を順次、飽和重曹水、2 M クエン酸水溶液および飽和重曹水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (1:7, v/v) 溶出部より トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フロオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]アセチル]- (3R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (110 mg, 54%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.31 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.52-1.85 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 6H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 1H), 3.20-3.80 (m, 10H), 3.89 (s, 3H), 7.33-7.44 (s, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.48-8.52 (m, 1H).

[工程 4] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フロオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]アセチル]- (3R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フロオロ-4-(1-メチル-3-インドリル)カルボニルアミノフェニル]アセチル]- (3R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (110 mg, 0.2mmol) を THF (10 ml) およびメタノール (5.0 ml) に溶解し、1N NaOH (1.0 ml, 1.0 mmol)を加え、70℃で18時間攪拌する。反応液を冷却し、減圧下に溶媒を留去する。残渣に1N HClを加えて中和し、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (100 mg, 100%) を白色

結晶性固形物として得た。

IR (ATR) ν 1614, 1517, 1403, 1099 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.21 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 1H), 1.80-2.05 (m, 5H), 2.10-2.40 (m, 2H), 3.05-3.80 (m, 9H), 3.89 (s, 3H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 570 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

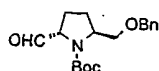
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: C, 63.21; H, 5.83; N, 7.37; Cl, 6.22; F, 3.33.

Found: C, 62.86; H, 5.71; N, 7.15; Cl, 5.99; F, 3.19.

実施例 164

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル:

[工程 1] (5S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ピロリジンカルバルデヒドの合成

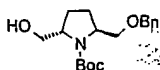
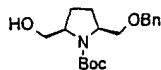


塩化オキザリル (1.58 ml, 18.1 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に、 -78°C で攪拌下にDMSO (1.93 ml, 27.2 mmol) を滴下する。次いで、(5S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ピロリジンメタノール (2.91 g, 9.05 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液を同温度で加え、反応温度を -78°C から -40°C に上げて3時間攪拌する。反応混合液にトリエチルアミン (6.31 ml, 45.

3 mmol) を加え、反応混合液を 40℃で2時間攪拌する。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、クロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (4:1, v/v) 流分より (5S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ピロリジンカルバルデヒド (2.90 g, 100%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 and 1.43 (each s, total 9 H), 1.85-2.04 (m, 3 H), 2.16-2.35 (m, 1 H), 3.41-3.45 and 3.55-3.59 (each m, total 1 H), 3.61-3.63 (m, 1 H), 4.07-4.30 (m, 2 H), 4.48-4.57 (m, 2 H), 7.27-7.35 (m, 5 H), 9.52 and 9.58 (each s, total 1 H).

[工程 2] (2S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-ヒドロキシメチルピロリジン および (2S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル-(5S)-ヒドロキシメチルピロリジンの合成



(5S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-ピロリジンカルバルデヒド (2.90 g, 9.08 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.50 g, 10.9 mmol) を加え、10時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去する。残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して (5S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニルピロリジンカルバルデヒド (2.52 g) を得た。(5S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニルピロリジンカルバルデヒド (2.52 g, 7.89 mmol) をメタノール (20 ml) 中、0℃で攪拌下に水素化ホウ素ナトリウム (0.60 g, 15.9 mmol) を加え、反応液を室温で

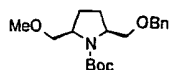
20時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒濃縮し、水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン/酢酸エチル (3:1, v/v) 流分より (2*S*)-ベンジルオキシメチル-*N*-tert-ブトキシカルボニル-(5*R*)-ヒドロキシメチルピロリジン (1.42 g, 56%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (2*S*, 5*R*) δ : 1.43 (s, 9 H), 1.87-2.01 (m, 4 H), 3.44-3.52 (m, 2 H), 3.74-3.78 (m, 1 H), 3.92-4.01 (m, 2 H), 4.50-4.57 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 7.27-7.37 (m, 5 H).

および、(2*S*)-ベンジルオキシメチル-*N*-tert-ブトキシカルボニル-(5*S*)-ヒドロキシメチルピロリジン (0.65 g, 26%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (2*S*, 5*S*) δ : 1.41 (s, 9 H), 1.93-2.16 (m, 4 H), 3.33-3.38 (m, 1 H), 3.52-3.60 (m, 2 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 4.29 (m, 1 H), 4.48-4.54 (m, 2 H), 7.28-7.36 (m, 5 H).

[工程 3] (2*S*)-ベンジルオキシメチル-*N*-tert-ブトキシカルボニル-(5*R*)-メトキシメチルピロリジンの合成

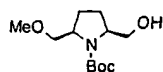


(2*S*)-ベンジルオキシメチル-*N*-tert-ブトキシカルボニル-(5*R*)-ヒドロキシメチルピロリジン (190 mg, 0.59 mmol) および水素化ナトリウム (28 mg, 1.17 mmol) を DMF (5 ml) に懸濁し、0℃で攪拌下にヨウ化メチル (44 μl , 0.71 mmol) を加える。反応混合液をさらに室温で2日間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマ

トグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (5:1, v/v) 流分より(2S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチルピロリジン (183 mg, 92%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (s, 9 H), 1.87-1.99 (m, 4 H), 3.28-3.34 (m, total 5 H, including s, 3 H, at δ : 3.31), 3.49 (m, 1 H), 3.51-3.61 (m, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 7.25-7.33 (m, 5 H).

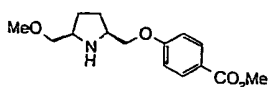
[工程 4] N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジンメタノールの合成



(2S)-ベンジルオキシメチル-N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチルピロリジン(183 mg, 0.55 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (40 mg, 約 20 wt%) の存在下に、15 時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (2:1, v/v) 流分より N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジンメタノール(116 mg, 87%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (s, 9 H), 1.87-2.01 (m, 4 H), 3.36 (s, 3 H), 3.38-3.39 (m, 1 H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 3.78-3.99 (m, 3 H), 4.66-4.69 (m, 1 H).

[工程 5] 4-[(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成

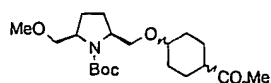


N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジンメタノール (950 mg, 3.87 mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (648 mg, 4.26 mmol) およびトリフェニルフォスフィン (1.22 g, 4.65 mmol) を THF (20 ml) 中、DIAD (1.14 ml, 5.79 mmol) を加え、10時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (6:1, v/v) 流分より 4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (1.62 g) を得る。

上記、成績体 (1.62 g) を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、室温で17時間攪拌する。反応液に飽和重曹水を加えてアルカリ性にし、クロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/メタノール (20:1, v/v) 流分より4-[(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (1.03 g, 95% 2 工程) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49-2.01 (m, 5 H), 3.27-3.33 (m, 1 H), 3.37-3.44 (m, total 5 H, including s, 3 H, at δ : 3.37), 3.53-3.59 (m, 1 H), 3.87-4.00 (m, total 5 H, including s, 3 H, at δ : 3.88), 6.09 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

[工程 6] 4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

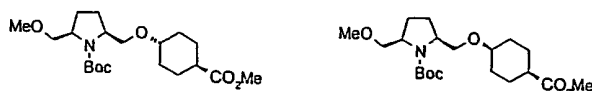


4-[(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (1.03 g, 3.69 mmol) をメタノール/トリフルオロ酢酸 (21 ml, 20:1, v/v) に溶解し、ロジウム-アルミナ (0.50 g) を加え、10 気圧の水素下で1日間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去して4-[(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル トリフルオロ酢酸塩 (1.15 g) を得た。

上記、粗成績体 (1.15 g) にジオキサン/飽和重曹水 (30 ml, 1:1, v/v) およびジ-tert-ブチル ジカーボネート (0.81 g, 3.71 mmol) を加え、反応混合液を室温で2時間攪拌する。反応液に 1 N HClを加えて酸性にし、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (5:1, v/v) 流分より 4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.32 g, 93% 2 工程) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (s, 9 H), 1.64-1.67 (m, 2 H), 1.80-1.98 (m, 6 H), 2.10-2.34 (m, 5 H), 3.32-3.39 (m, total 5 H, including s, 3 H, at δ : 3.35), 3.46-3.63 (m, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.91 (m, 2 H).

[工程 7] トランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 及び
シス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.32 g, 3.42 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (0.55 g, 10.2 mmol) を加え、反応混合液を20時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒を濃縮。これに溝を加え、酢酸エチルにて抽出。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して粗成績体を得た。本粗成績体をメタノール/ベンゼン (10 ml, 1:4, v/v) に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液、680 μ l, 1.36 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温で3時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し n-ヘキサン/酢酸エチル (7:1, v/v) 流分より トランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (321 mg, 24%) を淡黄色油状物として得た。

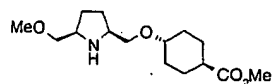
¹H-NMR (CDCl₃) (1,4-trans): δ : 1.22-1.33 (m, 2 H), 1.41-1.51 (m, total 11 H, including s, 9 H, at δ : 1.46), 1.87-2.07 (m, 8 H), 2.24-2.29 (m, 1 H), 3.17-3.63 (m, total 8 H, including s, 3 H, at δ : 3.35), 3.66 (s, 3 H), 3.87-3.97 (m, 2 H).

及び、シス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (349 mg, 26%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) (1,4-cis): δ : 1.43-1.52 (m, total 11 H, including s, 9 H, at δ : 1.46), 1.64-1.67 (m, 2 H), 1.79-1.97 (m, 8 H), 2.32-2.36 (m, 1 H), 3.29-3.52 (m, total 8 H, including s, 3 H, at δ : 3.35), 3.66 (s,

3 H), 3.88-3.94 (m, 2 H).

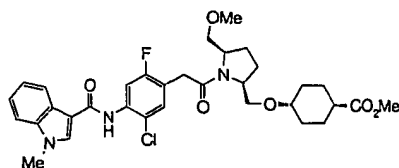
[工程 8] トランス-4-[(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



トランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (321 mg, 0.83 mmol) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、反応混合液を室温で1時間攪拌する。反応液に飽和重曹水を加えてアルカリ性にし、クロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (240 mg, 100%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.33 (m, 2 H), 1.41-1.50 (m, 2 H), 1.80-1.86 (m, 3 H), 1.99-2.09 (m, 5 H), 2.23-2.30 (m, 1 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 3.29-3.44 (m, total 8 H, including s, 3 H, at δ : 3.36), 3.49-3.52 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H).

[工程 9] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

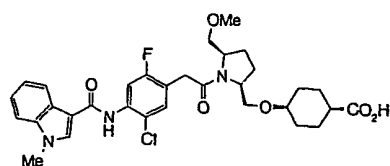


[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (168 mg, 0.47 mmol)、トランス-4-[(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (133 mg, 0.47 mmol)、EDC HCl (134 mg, 0.70 mmol)、HOBt (94 mg, 0.70 mmol) およびトリエチルアミン (100 μ l, 0.71 mmol) を DMF (5 ml) 中、室温で20時間攪拌する。反応液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (1:1 ~ 4:5, v/v) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (251 mg, 86%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14-1.32 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.85-2.10 (m, 8 H), 2.23-2.32 (m, 1 H), 3.20-3.25 (m, 1 H), 3.39-3.84 (m, 12 H), 3.87 (s, 3 H), 4.11-4.24 (m, 2 H), 7.30-7.42 (m, 4 H), 7.79 (s, 1 H), 8.11-8.15 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.49 (dd, $J = 1.5, 12.0$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 628.5 ($M^+ + 1$).

[工程 10] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(251 mg, 0.40 mmol) を THF (3 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (3.0 ml, 1.50 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、析出結晶を減圧濾取。得られた粗結晶をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (50:1 ~20:1, v/v) 流分より標題物 (160 mg, 65%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.14-1.40 (m, 4 H), 1.74-1.90 (m, 8 H), 2.06-2.17 (m, 1 H), 3.16-3.55 (m, 8 H), 3.79-3.84 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.99-4.06 (m, 1 H), 4.18-4.25 (m, 1 H), 7.18-7.28 (m, 2 H), 7.40-7.43 (m, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.66-7.69 (m, 1 H), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 12.02 (broad s, 1 H).

MS (ESI) m/z 614 ($M^+ + 1$).

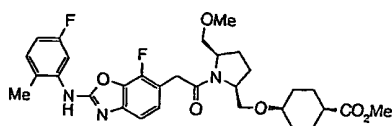
Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{ClFN}_3\text{O}_6$: C, 62.59; H, 6.07; N, 6.84; F, 3.09; Cl, 5.77.

Found: C, 62.43; H, 6.20; N, 6.59; F, 2.93; Cl, 5.47.

実施例 165

トランス-4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

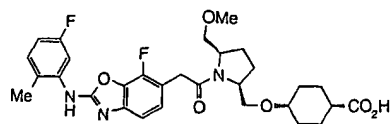


[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]酢酸 (123 mg, 0.39 mmol)、トランス-4-[(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (110 mg, 0.39 mmol)、EDC HCl (110 mg, 0.57 mmol)、HOBt (78 mg, 0.58 mmol)およびトリエチルアミン (80 μ l, 0.57 mmol) を DMF (5 ml) 中、室温で20時間攪拌する。反応液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より トランス-4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (223 mg, 99%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.33 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.86-2.11 (m, 8 H), 2.23-2.27 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 3.19-3.28 (m, 1 H), 3.34-3.71 (m, total 10 H), 3.83-3.97 (m, 2 H), 4.19-4.25 (m, 2 H), 6.72-6.76 (m, 1 H), 7.05-7.35 (m, 4 H), 8.04-8.07 (dd, $J = 2.4, 10.7$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 586.4 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[1-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (223 mg, 0.38 mmol) を THF (3 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (3.0 ml, 1.50 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる粗結晶を *n*-ヘキサン/酢酸エチル から再結晶して標題物 (169 mg, 78%) を白色固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.13-1.36 (m, 4 H), 1.75-1.94 (m, 8 H), 2.14 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 3.15-3.53 (m, 8 H), 3.86-3.88 (m, 2 H), 3.90-4.02 (m, 1 H), 4.21-4.23 (m, 1 H), 6.86-6.89 (m, 1 H), 7.02-7.04 (m, 1 H), 7.18-7.26 (m, 2 H), 7.90-7.93 (m, 1 H).

MS (ESI) *m/z* 572 (M⁺+1).

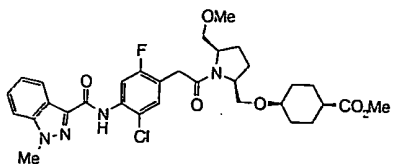
Anal. Calcd for C₃₀H₃₅F₂N₃O₆: C, 63.04; H, 6.17; N, 7.35; F, 6.65.

Found: C, 63.01; H, 6.35; N, 6.96; F, 6.28.

実施例 166

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

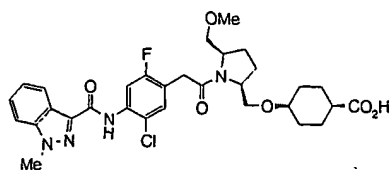
[工程 1] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (56 mg, 0.15 mmol)、トランス-4-[(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (60 mg, 0.15 mmol)、EDC HCl (45 mg, 0.23 mmol)、HOBT (32 mg, 0.24 mmol)およびトリエチルアミン (33 μ l, 0.24 mmol) を DMF (3 ml) 中、室温で2日間攪拌する。反応液を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (40:1, v/v) 流分より トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (101 mg, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.32 (m, 2 H), 1.41-1.53 (m, 2 H), 1.85-2.05 (m, 8 H), 2.23-2.32 (m, 1 H), 3.20-3.25 (m, 1 H), 3.35-3.84 (m, 12 H), 4.13-4.26 (m, total 5 H, including s, 3 H at δ : 4.16), 7.31-7.39 (m, 2 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H).

[工程 2] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (101 mg, 0.16 mmol) を THF (2 ml) に溶解し、0.5 N NaOH (1.0 ml, 0.50 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (40:1, v/v) 流分より標題物 (78 mg, 79%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11-1.48 (m, 4 H), 1.74-2.01 (m, 8 H), 2.14-2.17 (m, 1 H), 3.16-3.55 (m, 8 H), 3.80-3.89 (m, 2 H), 3.97-4.07 (m, 1 H), 4.17-4.26 (m, total 4 H, including s, 3 H at δ : 4.21), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.45-7.48 (m, 1 H), 7.51-7.55 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.03-8.07 (m, 1 H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 12.06 (broad s, 1 H).

MS (LC) m/z 614.8 ($M^+ + 1$), 613.6 ($M^+ - 1$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_4\text{O}_6$: C, 60.53; H, 5.90; N, 9.11; F, 3.09; Cl, 5.76.

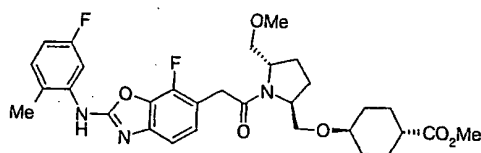
Found: C, 60.56; H, 5.97; N, 8.71; F, 3.07; Cl, 5.70.

実施例 167

トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル

－(2S)－ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸：

[工程 1] トランス－4－[1－[[2－(5－フルオロ－2－メチルフェニルアミノ)－7－フルオロ－6－ベンゾキサゾリル] アセチル]－(5S)－メトキシメチル－(2S)－ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

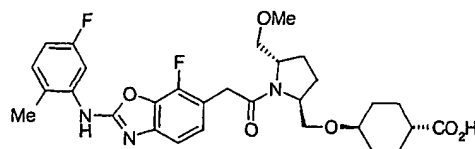


[2－(5－フルオロ－2－メチルフェニルアミノ)－7－フルオロ－6－ベンゾキサゾリル] 酢酸 (228 mg, 0.71 mmol)、トランス－4－[(5S)－メトキシメチル－(2S)－ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (186 mg, 0.65 mmol) および EDC-HCl (163 mg, 0.85 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、HOBt (26.0 mg, 0.20 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を水洗 (3回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/3) 溶出部より トランス－4－[1－[[2－(5－フルオロ－2－メチルフェニルアミノ)－7－フルオロ－6－ベンゾキサゾリル] アセチル]－(5S)－メトキシメチル－(2S)－ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (331 mg, 87%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃), mixture of rotamers, δ : 1.12-2.32 (series of m, 12 H), 2.31 and 2.32 (s, total 3 H), 3.11-4.25 (series of m, 10 H), 3.30, 3.31 and 3.39 (s, total 3 H), 3.63 and 3.67 (s, total 3 H), 6.73-6.78 (m, 1 H), 7.11-7.16 (m, 2 H), 7.23-7.27 (m, 2 H), 8.07-8.12 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 586 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-7-フルオロ-6-ベンゾキサゾリル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (313 mg, 0.53 mmol) を THF/メタノール (1/1, 20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (12.8 ml, 3.20 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を1 N HCl に注ぎ、クロロホルム/メタノール混合液 (10/1) にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (15/1) 流分より標題物 (288 mg, 94%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.10-2.26 (series of m, 12 H), 2.29 and 2.31 (s, total 3 H), 3.07-4.28 (series of m, 11 H), 2.29 and 3.31 (s, total 3 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 6.76 (dt, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7.11-7.21 (series of m, 3 H), 7.11-7.21 (series of m, 3 H), 7.82 and 7.90 (d, $J = 6.4$ Hz, total 1 H).

MS (ESI) m/z 571 ($M^+ + 1$);

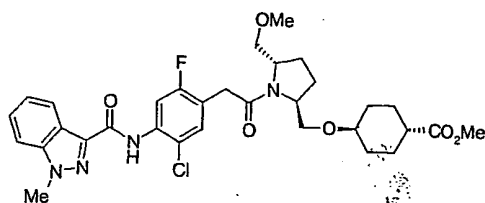
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$: C, 63.04; H, 6.17; N, 7.35.

Found : C, 63.29; H, 6.32; N, 7.35.

実施例 168

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリル)カルボニル]アミノフェニル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリル)カルボニル]アミノフェニル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



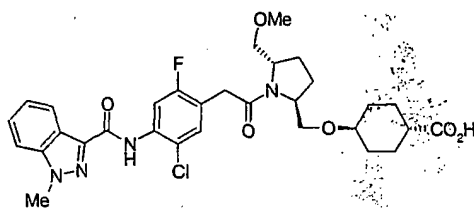
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリル)カルボニル]アミノフェニル]酢酸 (280 mg, 0.78 mmol)、トランス-4-[(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (201 mg, 0.70 mmol) およびEDC-HCl (175 mg, 0.92 mmol) を DMF (10 ml) 中、HOBt (29.0 mg, 0.21 mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を水洗 (3回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲル薄層板 (TLC) を用いるクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/5) 流分より トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリル)カルボニル]アミノフェニル]アセチル]-(5S)-メトキシメチル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン

酸 メチル エステル(322 mg, 73%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.10-2.30 (series of m, 12 H), 3.13-4.25 (series of m, 10 H), 3.33 and 3.37 (s, total 3 H), 3.61 and 3.67 (s, total 3 H), 4.18 (s, 3 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.43-7.51 (m, 3 H), 8.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.50 and 8.53 (d, $J = 12.0$ Hz, total 1 H), 9.50 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 629 ($M^+ + 1$).

[工程 2] トランス-4- [1- [[5-クロロ-2-フルオロ-4- [(1-メチル-3-インダゾリル) カルボニル] アミノフェニル] アセチル] - (5 S) -メトキシメチル- (2 S) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4- [1- [[5-クロロ-2-フルオロ-4- [(1-メチル-3-インダゾリル) カルボニル] アミノフェニル] アセチル] - (5 S) -メトキシメチル- (2 S) -ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (305 mg, 0.49 mmol) を THF/メタノール (1/1, 20 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (11.6 ml, 2.91 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を 1 N HCl に注ぎ、クロロホルム/メタノール混合液 (10/1) にて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (15/1) 流分より標題物 (311 mg, 100 %) を無色アモルファスとして

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), mixture of rotamers, δ : 1.10-2.35 (series of m, 12 H), 3.14-4.26 (series of m, 12 H), 3.32 and 3.37 (s, total 3 H), 8.37-8.40 (m, 1 H), 8.49 and 8.52 (s, total 1 H), 9.50 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 615 ($M^+ + 1$);

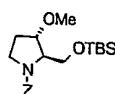
Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_4\text{O}_6$: C, 60.53; H, 5.90; N, 9.11.

Found : C, 60.67; H, 6.07; N, 8.80.

実施例 169

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

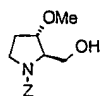
[工程 1] N-ベンジルオキシカルボニル-(2R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-(3S)-メトキシピロリジンの合成



N-ベンジルオキシカルボニル-(2R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-(3S)-ヒドロキシピロリジン (2.60 g, 7.11 mmol) および水素化ナトリウム (0.34 g, 14.2 mmol) を DMF (10 ml) 中、0℃で攪拌下にヨウ化メチル (0.53 ml, 8.51 mmol) を加え、反応混合液をさらに同温度で13時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (6:1, v/v) 流分より N-ベンジルオキシカルボニル-(2R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-(3S)-メトキシピロリジン (2.73 g, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.05 (s, 6 H), 0.90 and 0.93 (each s, total 9 H), 2.02-2.08 (m, 2 H), 3.35-3.37 (each s, total 3 H), 3.41-3.64 (m, 3 H), 3.75-3.98 (m, 3 H), 5.08-5.27 (m, 2 H), 7.32-7.40 (m, 5 H).

[工程 2] N-ベンジルオキシカルボニル-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジンメタノールの合成

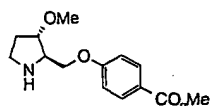


N-ベンジルオキシカルボニル-(2R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-(3S)-メトキシピロリジン (2.73 g, 7.19 mmol) を THF (15 ml) に溶解し、 0°C で攪拌下にテトラブチルアンモニウム フルオリド (TBAF) (1 M THF溶液、14.4 ml, 14.4 mmol) を加え、反応液をさらに室温で18時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、1 N HClを加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (20:1, v/v) 流分よりN-ベンジルオキシカルボニル-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジンメタノール (2.01 g, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.41-3.74 (m, 5 H), 3.88 and 4.01 (each m, total 1 H), 5.14 (s, 2 H), 7.30-7.36 (m, 5 H).

MS (ESI) m/z 265.9 ($M^+ + 1$).

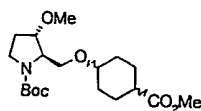
[工程 3] 4-[(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチルエステルの合成



N-ベンジルオキシカルボニル-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジンメタノール (1.90 g, 7.16 mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (1.20 g, 7.89 mmol) およびトリフェニルフォスフィン (2.25 g, 8.58 mmol) を THF (20 ml) 中、DIAD (1.69 ml, 8.58 mmol) を加え、反応混合液を12時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より4-[N-ベンジルオキシカルボニル-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルを得た。本化合物をメタノール (50 ml) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (1.50 g) を加え、20 時間常圧で接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/メタノール (30:1, v/v) 流分より4-[(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (1.39 g, 73% 2工程) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87-2.01 (m, 2 H), 3.03-3.18 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.43-3.47 (m, 1 H), 3.79-3.82 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 6.91-6.93 (m, 2 H), 7.97-8.00 (m, 2 H).

[工程 4] 4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

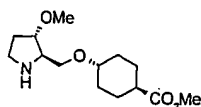


4-[(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステル (1.39 g, 5.24 mmol) をメタノール/酢酸 (22 ml, 10:1, v/v) に溶解し、ロジウム/アルミナ (0.55 g) を加え 10 気圧の水素下で、2日間接触水素化を行

う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒を留去する。得られる残渣をクロロホルムに溶解し、これを飽和重曹水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して 4-[(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.42 g) を得た。本成績体 (1.42 g)、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (1.26 g, 5.77 mmol) および DMAP (0.06 g, 0.49 mmol) をアセトニトリル (20 ml) 中、室温で 20 時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (4:1 ~ 3:1, v/v) 流分より 4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.67 g, 86% 2 工程) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z 372 ($M^+ + 1$).

[工程 5] トランス-4-[(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成

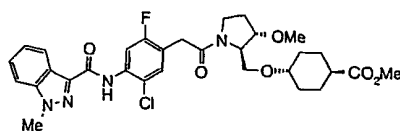


4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (1.67 g, 4.50 mmol) をメタノール (15 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (0.73 g, 13.5 mmol) を加え、24 時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に濃縮。残渣に 1 N HCl を加えて酸性にし、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をメタノール/ベンゼン (20 ml, 1:4, v/v) に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液、1.10 ml, 1.10 mmol) を加え、反応混合液をさらに室温で 2 時間攪拌する。反応液を

減圧下に溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィにて精製し、*n*-ヘキサン/酢酸エチル (2:1, v/v) 流分よりトランス-4-[*N*-*tert*-ブトキシカルボニル-(3*S*)-メトキシ-(2*R*)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルを無色油状物として得た。本化合物 (60 mg) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌する。反応混合液に飽和重曹水を加えて弱アルカリ性とし、クロロホルムにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(3*S*)-メトキシ-(2*R*)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (40 mg, 3% 工程) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.29 (m, 2 H), 1.42-1.52 (m, 2 H), 1.72-2.08 (m, 6 H), 2.23-2.31 (m, 1 H), 2.99-3.02 (m, 2 H), 3.15-3.51 (m, total 8 H, including s, 3 H, at δ : 3.31), 3.64-3.66 (m, total 4 H, including s, 3 H, at δ : 3.66).

[工程 6] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(3*S*)-メトキシ-(2*R*)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



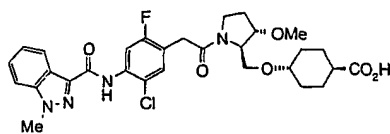
[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (53 mg, 0.15 mmol)、トランス-4-[(3*S*)-メトキシ-(2*R*)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (40 mg, 0.15 mmol)、EDC HCl (42 mg, 0.22 mmol)、HOBt (30 mg, 0.22 mmol) およびトリエチルアミ

ン(31 μ l, 0.22 mmol) を DMF (3 ml) 中、室温で3時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、析出結晶を減圧濾取。粗結晶をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム/メタノール (60:1, v/v) 流分より トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (70 mg, 77%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-1.26 (m, 2 H), 1.38-1.52 (m, 2 H), 1.94-2.07 (m, 5 H), 2.16-2.28 (m, 2 H), 3.17-3.24 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.44-3.74 (m, total 9 H, including s, 3 H, at δ : 3.62), 3.84-3.89 (m, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 4.22-4.25 (m, 1 H), 7.31-7.49 (m, 4 H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 614.8 ($M^+ + 1$).

[工程 7] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(3S)-メトキシ-(2R)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (70 mg, 0.11 mmol) を THF (1.5 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (1.4 ml, 0.35 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を氷-1 N HCl に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (57 mg, 83%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13-1.37 (m, 4 H), 1.85-2.18 (m, 7 H), 3.15-3.84 (m, 11 H), 3.95-3.96 and 4.11-4.14 (each m, total 1 H), 4.22 (s, 3 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.50-7.56 (m, 2 H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 12.10 (broad s, 1 H).

MS (LC) m/z 600.8 ($M^+ + 1$), 599.4 ($M^+ - 1$);

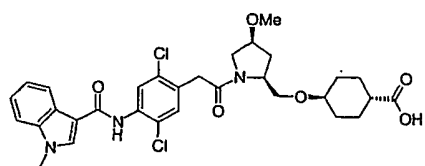
Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_6$: C, 59.95; H, 5.70; N, 9.32; F, 3.16; Cl, 5.90.

Found: C, 59.71; H, 5.85; N, 8.89; F, 3.00; Cl, 5.88.

実施例 170

トランス-4-[1-[2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニルアセチル] -(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニルアセチル] -(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (100 mg, 0.37 mmol) を DMF (2 ml) に溶解し、[2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニル] 酢酸 (140 mg, 0.37 mmol)、HOBt (95 mg, 0.70 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl salt (107 m

g, 0.56 mmol) を加え、反応混合液を室温で18時間攪拌する。反応液を 1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて3回抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(middle pressure Yamazen, クロロホルム/メタノール 10:0 ~ 9:1, 20 ml/min, ϕ 50 mm \times 150 mm)にて精製した。本エステル体をTHF (4 ml) に溶解し、0.25 M NaOH (2.4 ml, 0.61 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1M HCl を加えて結晶化し、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (150 mg, 66%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10-1.40 (m, 4H), 1.80-2.20 (m, 8H), 3.15-4.30 (m, 8H), 3.28 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 617 ($M+1$) $^+$.

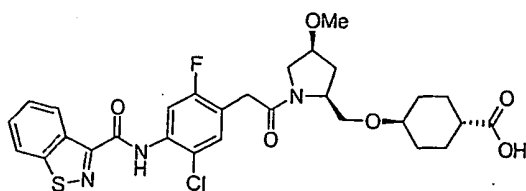
Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 59.52; H, 5.80; N, 6.72.

Found: C, 59.36; H, 5.72; N, 6.68.

実施例 171

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (100 mg, 0.37 mmol) を DMF (2 ml) に溶解し、(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (135 mg, 0.37 mmol)、HOBt (95 mg, 0.70 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC-HCl salt (107 mg, 0.56 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌する。反応液を 1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて 3 回抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Y amazen, クロロホルム/メタノール 10:0 ~ 97:3, 20 ml/min, ϕ 50 mm \times 150 mm) にて精製。得られたエステル体を THF (4 ml) に溶解し、0.25 M NaOH (2.4 ml, 0.61 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌後、減圧下に溶媒留去。残渣に 1 M HCl を加えて結晶化し、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (150 mg, 67%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.10-1.40 (m, 4H), 1.80-2.20 (m, 8H), 3.15-4.30 (m, 8H), 3.28 (s, 3H), 7.51 (dd, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 6.0, 10.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 605 ($M+1$) $^+$;

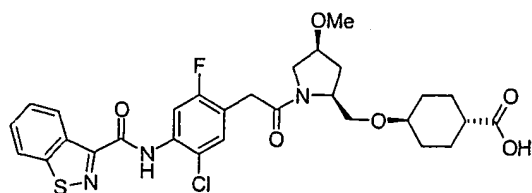
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 56.81; H, 5.26; N, 6.85.

Found: C, 56.78; H, 5.15; N, 6.86

実施例 171

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (100 mg, 0.37 mmol) を DMF (2 ml) に溶解し、[(3-ベンゾ[d]イソチアゾリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸 (135 mg, 0.37 mmol)、HOBt (95 mg, 0.70 mmol)、DMAP (触媒量) および EDC·HCl salt (107 mg, 0.56 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌する。反応液を 1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて 3 回抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, クロロホルム/メタノール 10:0 ~ 97:3, 20 ml/min, ϕ 50 mm \times 150 mm) にて精製。得られたエステル体を THF (4 ml) に溶解し、0.25 M NaOH (2.4 ml, 0.61 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌後、減圧下に溶媒留去。残渣に 1 M HCl を加えて結晶化し、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (150 mg, 67%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.10-1.40 (m, 4H), 1.80-2.20 (m, 8H), 3.15-4.30

(m, 8H), 3.28 (s, 3H), 7.51 (dd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 6.0, 10.6$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 605 ($M+1$)⁺;

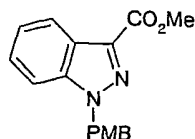
Anal. Calcd for $C_{29}H_{31}ClFN_3O_6S \cdot 0.5H_2O$: C, 56.81; H, 5.26; N, 6.85.

Found: C, 56.78; H, 5.15; N, 6.86

実施例 172

トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] 1-(4-メトキシベンジル)-3-インダゾリルカルボン酸 メチル エステルの合成



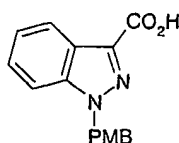
3-インダゾリルカルボン酸 メチル エステル (2.0 g, 11.4 mmol) を in DMF (20 ml) に溶解し、4-メトキシベンジル クロリド (1.7 ml, 12.5 mmol) および炭酸カリウム (2.35 g, 17.0 mmol) を加え、80℃で15時間攪拌する。反応液を冷却し、水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル (200 ml) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水 (2 × 100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 流分より1-(4-メトキシベンジル)-3-インダゾリルカルボン酸 メチル エステル (極性画分, 838 mg, 25%) を淡黄色油状物として、および2-(4-メトキシベンジル)異性体 (非極性画分, 500 mg, 15%) を淡黄

色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 5.64 (s, 2 H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.30 (dd, $J = 8.1, 4.2$ Hz, 1 H), 7.36-7.37 (m, 2 H), 8.23 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 297 ($M^+ + 1$).

[工程 2] 1-(4-メトキシベンジル)-3-インダゾリルカルボン酸の合成

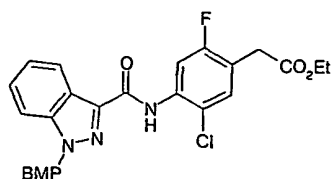


1-(4-メトキシベンジル)-3-インダゾリルカルボン酸 メチル エステル (830 mg, 2.80 mmol) を THF (22 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (22 ml, 5.60 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を1 N HCl (50 ml) に注ぎ、クロロホルム (2 × 100 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をクロロホルムに溶解し、ヘキサンを結晶が析出するまで加える。析出結晶を減圧濾取、12時間減圧乾燥して1-(4-メトキシベンジル)-3-インダゾリルカルボン酸 (630 mg, 80%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.70 (s, 3 H), 5.69 (s, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.29-7.32 (m, 1 H), 7.43-7.48 (m, 1 H), 7.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 13.06 (br s, 1 H).

MS (ESI) m/z 283 ($M^+ + 1$).

[工程 3] [5-クロロ-2-フルオロ-4-[1-(4-メトキシベンジル)-3-インダゾリルカルボニルアミノ]フェニル]酢酸 エチル エステルの合成

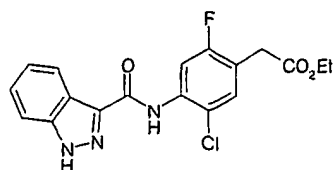


1-(4-メトキシベンジル)-3-インダゾリルカルボン酸 (630 mg, 2.23 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、塩化オキザリル (292 μ l, 3.53 mmol) および DMF (1 滴) を加え、反応液が均一になるまで攪拌する。反応液を減圧下に溶媒を留去して得られる残渣を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、[4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル]酢酸 エチル エステル (517 mg, 2.23 mmol) およびトリエチルアミン (621 μ l, 4.46 mmol) を加え、反応混合液を15時間加熱還流する。反応液を冷却し、水 (50 ml) を加え、クロロホルム (200 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 流分より [5-クロロ-2-フルオロ-4-[1-(4-メトキシベンジル)-3-インダゾリルカルボニルアミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (881 mg, 80%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.24-7.42 (m, 4 H), 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 496 ($M^+ + 1$).

[工程 4] [5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸 エチル エステルの合成

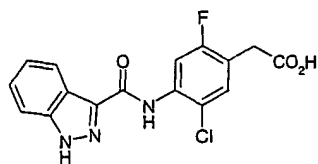


アニソール (288 μ l, 2.66 mmol)、トリフルオロ酢酸 (10 ml)、および[5-クロロ-2-フルオロ-4-[1-(4-メトキシベンジル)-3-インダゾリルカルボニルアミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル (880 mg, 1.77 mmol) の混合液を15時間加熱還流する。反応液を冷却後、減圧下に溶媒留去。得られる残渣に水 (50 ml) を加え、析出結晶を減圧濾取、水洗。得られた粗結晶をクロロホルム-メタノールから再結晶して[5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸 エチル エステル (531 mg, 80%) を無色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.49 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 376 ($M^+ + 1$).

[工程 5] [5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸の合成

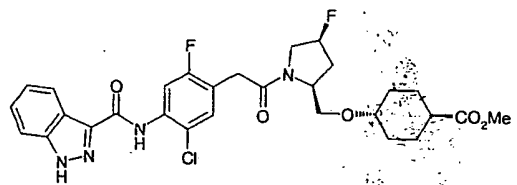


[5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸 エチル エステル (531 mg, 1.41 mmol) をメタノール (50 ml) に溶解し、0.2

5 N NaOH (12 ml, 3 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を1 N HCl (100 ml) に注ぎ、析出結晶を減圧濾取、水洗後、15時間減圧乾燥して[5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸 (480 mg, 98%) を無色結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.63 (s, 2 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 13.96 (br s, 1 H).

[工程 6] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



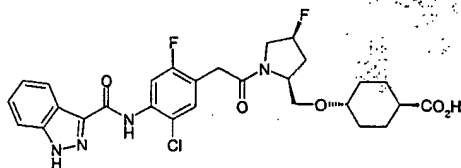
[5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸 (300 mg, 0.863 mmol) および トランス-4-[(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 実施例21の[工程3]で合成した化合物) (224 mg, 0.863 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、EDC HCl (248 mg, 1.29 mmol), HOBt (触媒量) および DMAP (触媒量) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (200 ml) および水 (200 ml) を加える。酢酸エチル層を飽和食塩水 (2 × 100 ml) 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (20:1) 流分よりトランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-フ

ルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (223 mg, 44%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20-1.35 (m, 2 H), 1.36-1.54 (m, 2 H), 1.96-2.12 (m, 4 H), 2.20-2.58 (m, 3 H), 3.24-4.12 (series of m, 10 H), 4.36 and 4.47 (m, each, total 1 H, due to double bond character of the C(O)-N bond in amide), 5.25 and 5.38 (m, each, total 1 H, due to double bond character of the C(O)-N bond in amide), 7.26 (m, 1 H), 7.36-7.40 (m, 1 H), 7.47-7.49 (m, 1 H), 8.20 (t, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 9.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 11.7 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 589 ($M^+ + 1$).

[工程 7] トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス-4-[1-[5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-インダゾリルカルボニルアミノ)フェニル]アセチル]-(4S)-フルオロ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (223 mg, 0.379 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (4 ml, 1 mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を1 N HCl (100 ml) に注ぎ、クロロホルム-メタノール混合液 (5:1, 2×100 ml) にて抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (10:1 ~ 5:1) 流分より標題物 (125 mg, 57%) を無色アモルフ

アスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.17-1.38 (m, 4 H), 1.86-2.23 (series of m, 7 H), 3.17-4.37 (series of m, 8 H), 5.26-5.49 (m, 1 H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.48-7.53 (m, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 8.12 (dd, $J = 11.5$, 4.9 Hz, 1 H), 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 13.90 (br s, 1 H).

MS (ESI) m/z 575 ($M^+ + 1$);

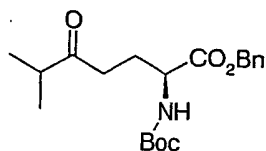
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5$: C, 58.49; H, 5.08; N, 9.74.

Found: C, 58.32; H, 5.28; N, 9.22.

実施例 173

トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸:

[工程 1] (2S)-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-メチル-5-オキソ]ヘプタン酸 ベンジル エステルの合成



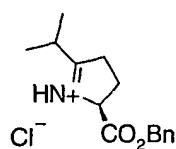
1-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ピログルタミン酸 ベンジル エステル (8.02 g, 25.1 mmol) を THF (60 ml) 中、 -78°C で攪拌下に、イソプロピルマグネシウム ブロミド (2.0 M エーテル溶液、15.0 ml, 30.0 mmol) を加え、同温度で2.5時間攪拌する。反応液に同温度で飽和塩化アンモニウム水溶液および1 N HClを加えて酸性にした後、14時間室温で攪拌する。反応液を減圧下に溶媒を濃縮後、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるBiotage社フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (6 : 1, v/v) 流分より (2S) - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-6-メチル-5-オキソ] ヘプタン酸 ベンジル エステル (1.79 g, 20%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H), 1.43 (s, 9 H), 1.92 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 2.42-2.58 (m, 3 H), 4.31 (m, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 5.13 and 5.20 (AB q, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 7.35 (m, 5 H).

MS (ESI) m/z 364 ($M^+ + 1$).

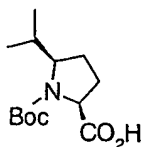
[工程 2] (5S) - ベンジロキシカルボニル-2-イソプロピル-1-ピロリジン塩酸塩の合成



(2S) - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-6-メチル-5-オキソ] ヘプタン酸 ベンジル エステル (3.83 g, 10.5 mmol) に 4.0 N HCl (ジオキサン溶液, 6 ml) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して (5S) - ベンジロキシカルボニル-2-イソプロピル-1-ピロリジン塩酸塩 (3.05 g, 100 %) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 3.48 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 2.42-2.58 (m, 3 H), 3.56 (m, 1 H), 5.21 and 5.25 (AB q, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.33-7.41 (m, 5 H).

[工程 3] 1-(tert-ブトキシカルボニル) - (5R) - イソプロピル-1-プロリンの合成

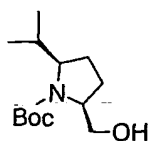


(5S) - ベンジロキシカルボニル - 2 - イソプロピル - 1 - ピロリジン塩酸塩 (3.05 g, 10.5 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (750 mg) を加え、室温常圧で18時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去して褐色油状物を得た。これをアセトニトリル-水 (1:1, v/v, 50 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (2.29 g, 10.5 mmol) およびトリエチルアミン (2.93 ml, 21.0 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒を濃縮し、残渣に 1 N HCl を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (1:1, v/v) 流分より1-(tert-ブトキシカルボニル) - (5R) - イソプロピル-L-プロリン (2.18 g, 81%) を白色固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (m, 6 H), 1.48 (s, 9 H), 1.80-1.86 (m, 2 H), 1.95-2.35 (series of m, total 4 H), 3.73 (m, 1 H), 4.34 (br s, 1 H).

MS (ESI) m/z 258 (M⁺+1).

[工程 4] 1-(tert-ブトキシカルボニル) - (5R) - イソプロピル - (2S) - ピロリジニルメタノールの合成

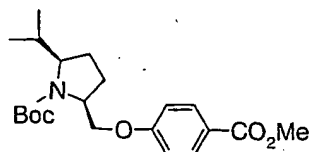


1-(tert-ブトキシカルボニル)-(5R)-イソプロピル-L-プロリン (2.18 g, 8.48 mmol) を THF (40 ml) に溶解し、ボラン・ジメチルスルフィド (1.70 ml, 17.0 mmol) を加え、60℃で2時間攪拌する。反応液に0℃で水を加え、減圧下に溶媒留去。残渣に 1 N HCl を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しn-ヘキサン/酢酸エチル (3:1, v/v) 流分より 1-(tert-ブトキシカルボニル)-(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメタノール (530 mg, 96%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.65 and 1.67 (s, total, 1 H), 1.74 (m, 3 H), 1.99 (m, 1 H), 3.52 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 4.00 (m, 1 H), 5.06 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 244 (M⁺+1).

[工程 5] 4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸 メチル エステルの合成



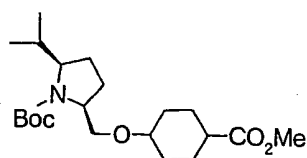
1-(tert-ブトキシカルボニル)-(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメタノール (1.90 g, 7.81 mmol)、トリフェニルフォスフィン (2.46 ml, 9.38 mmol)および 4-ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル (1.19 g, 7.82 mmol) を THF (30 ml)中、DIAD (1.85 ml, 9.39 mmol) を滴下する。滴

下終了後、反応混合液を室温で14時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン/酢酸エチル (4:1, v/v) 流分より 4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(5*R*)-イソプロピル-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸メチルエステル (2.97 g, 100 %) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.86 and 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, total 6 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 1.26-1.44 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.79 (m, 2 H), 1.98 (m, 3 H), 3.63 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.16 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H).

MS (ESI) *m/z* 378 (*M*⁺+1).

[工程 6] 4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(5*R*)-イソプロピル-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルの合成

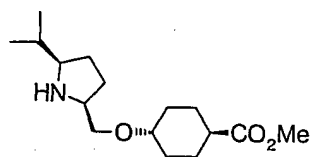


4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(5*R*)-イソプロピル-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ]安息香酸メチルエステル (2.97 g, 7.81 mmol) を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (3.5 ml) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を意味し減圧下に溶媒留去して黄色油状物を得る。これをエタノール (35 ml) に溶解し、ロジウム-アルミナ (1.40 g) を加え、12気圧の水素下で14時間接触水素化を行う。反応液をろ過にて触媒を除去し、濾液を減圧下に溶媒留去して淡褐色油状物 (1.60 g) を得た。本化合物をアセ

トニトリル-水 (1:1, v/v, 40 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (1.23 g, 5.63 mmol) およびトリエチルアミン (786 μ l, 5.64 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒を濃縮し、これに1 N HCl を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和重曹水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (淡黄色油状物, 2.18 g, 100 %) をシス-およびトランス-異性体の混合物 (約 4 : 1, $^1\text{H-NMR}$ スペクトラムで積算) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 and 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, total 6 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 1.45 (s, 9 H), 1.47-1.74 (series of m, total 4 H), 1.79-1.92 (series of m, total 6 H), 2.04 (s, 3 H), 2.34 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.56 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.91 (m, 1 H).

[工程 7] トランス-4-[(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルの合成



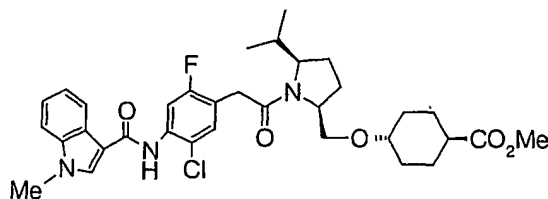
4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (2.18 g, 5.54 mmol) およびナトリウムメトキシド (914 mg, 16.9 mmol) をメタノール (50 ml) 中、14時間加熱還流する。反応液を室温に冷却後、減圧下に溶媒を濃縮し1 N HClを加えて、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和重曹

水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して黄色油状物を得た。これをベンゼン (40 ml) およびメタノール (10 ml) に溶解し、2 M トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 (1.4 ml, 2.8 mmol) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液に酢酸 (500 μ l, 0.30 mmol) を加えた後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン/酢酸エチル (6 : 1) 流分より淡黄色油状物 (740 mg) のトランス異性体を得た。これを塩化メチレン (12 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に飽和重曹水を加えて中和後、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v) にて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去してトランス-4-[(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (567 mg, 35%) を淡黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.25 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 1.72 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.89-2.11 (series of m, total 7 H), 2.26 (tt, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 3.33 (tt, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.76 (m, 2 H).

MS (ESI) m/z 284 ($M^+ + 1$).

[工程 8] トランス 4- [1- [[5-クロロ-2-フルオロ-4- [(1-メチル-3-インドリルカルボニル) アミノ] フェニル] アセチル] - (5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ] シクロヘキサンカルボン酸
メチル エステルの合成



[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (171 mg, 0.54 mmol) および トランス-4-[(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (152 mg, 0.54 mmol) を DMF (5 ml) 中、EDC HCl (151 mg, 0.81 mmol)、HOBt (2.5 mg, 0.02 mmol) および DMAP (2.5 mg, 0.02 mmol) を加え、室温で14時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (40:1, v/v) 流分より トランス 4-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (159 mg, 50%) を淡黄色油状物として得た。

IR (ATR) ν 2945, 1730, 1637, 1514, 1400 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.73 and 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, total 3 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 0.81 and 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, total 3 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 1.19 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.84-2.00 (series of m, total 6 H), 1.96 (s, 3 H), 2.21 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 3.34 (m, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.71 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 8.05 (dd, $J =$

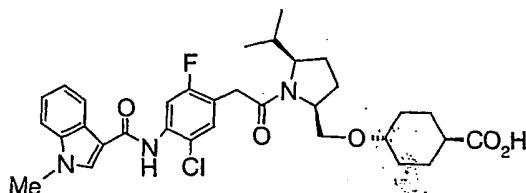
6.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.39 and 8.41 (d, $J = 12.0$ Hz, total 1 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide).

MS (ESI) m/z 626 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $C_{34}H_{41}ClFN_3O_5 \cdot 0.75 H_2O$: C, 63.84; H, 6.70; N, 6.57.

Found: C, 63.66; H, 6.59; N, 6.54.

[工程 9] トランス-4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸の合成



トランス 4-[1-[[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]アセチル]-(5R)-イソプロピル-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチルエステル (100 mg, 0.16 mmol) を THF (2 ml) およびメタノール (1 ml) に溶解し、0.25 N NaOH (2 ml) を加え、室温で2時間加熱還流する。反応液を室温に冷却し、減圧下に溶媒を濃縮した後、1 N HClを加えて酸性にする。析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して標題物 (81 mg, 83%) を白色固形物として得た。

IR (ATR) ν 2937, 1724, 1620, 1514, 1402 cm^{-1} ;

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.75 and 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, total 3 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 0.80 and 0.96 (d, $J = 6.4$

Hz, total 3 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 1.13-1.23 (m, 3 H), 1.33 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.88 (m, 4 H), 1.98 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 3.21 (m, 3 H), 3.72 (m, 2 H), 4.16 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H).

MS (ESI) m/z 612 ($M^+ + 1$);

Anal. Calcd for $C_{33}H_{39}ClF_2N_3O_5$: C, 64.75; H, 6.42; N, 6.86.

Found: C, 64.54; H, 6.50; N, 6.73.

試験例1 被験物質の *in vitro* 評価

In vitro 評価試験 (1)

$h\alpha_4$ と β_1 インテグリンを形質導入することにより強制発現した CHO 細胞を Costar 3599 プレートに播種 (3×10^4 細胞/100 μ l/well) し、2日間培養する。培地を buffer A* で2回洗浄後、assay buffer** で2 nM に希釈した Eu^{3+} -hVCAM-1 D1D7-IgG を50 μ l/well 加える。2% DMSO-assay buffer (6% のヒト血清アルブミンの共存、あるいは非共存) に希釈した被験物質を50 μ l/well 加え (Scatchard analysis を実施するwell は別途希釈した溶液を添加する。)、プレートミキサーで5分間攪拌後、さらに室温で1時間静置する。その後、buffer A で4回洗浄し、増強試薬 (DEL FIA) を100 μ l/well 添加し、プレートミキサーを用いて5分間振とうした後、時間分解型蛍光強度計 (DEL FIA Wallac) で蛍光強度を測定する。被検物質の IC_{50} (CHO 細胞と hVCAM-1 D1D7-IgG との結合を50% 阻害する濃度) は $[(F_T - F_{NS}) - (F_I - F_{NS})] / (F_T - F_{NS}) \times 100$ の計算式から得られる結合率から求めた。ここで、 F_T は被検物質を含まないwell の蛍光強度、 F_{NS} は被検物質及び抗 $h\alpha_4$ 抗体 (SG/73) を含まないwell の蛍光強度、

F_1 は被検物質を含むwellの蛍光強度を示す。結合の強さを示す K_d 値及び B_{max} (最大結合量) は、Scatchard analysis法に従い、0.06～20 nMの範囲で推定した。結果を表1に示す。

K_i 値は、

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}}$$

に従い計算した。([L] はリガンド濃度)

[* buffer A : 25 mM HEPES (pH 7.5)、150 mM NaCl、1 mM Ca^{2+} 、1 mM Mg^{2+} 、4 mM Mn^{2+} ; ** assay buffer : 25 mM HEPES (pH 7.5)、150 mM NaCl、1 mM Ca^{2+} 、1 mM Mg^{2+} 、4 mM Mn^{2+} 、0.1% BSA、20 μ M DTPA、with/without 6% ALBUMIN, HUMAN SERUM (C/N A-1653, SIGMA)]

In vitro 評価試験 (2)

hVCAM-1 D1D7-IgG (600 ng/ml in TSM) を96穴マイクロプレートに4℃で固相化し(50 μ l/well)、2% BSA-TSM溶液を100 μ l/well加えてブロッキングした後、BCECF-AMで標識したJurkat細胞150 μ l/well (2.1×10^5 /well) と被検物質50 μ l/wellを加え37℃で1時間静置した。また、被検物質の最終濃度は0.1 ng/mlから100 ng/ml (0.5% DMSO) とした。wellを培地で満たし、プレートシール(住友ベークライト)でシールしてから、プレートを反転させ室温30分間静置して非結合細胞を除去した。培地を吸引した後、0.1% NP-40溶液で細胞を可溶化し、蛍光リーダーにて蛍光強度を測定した(励起485 nm/測定550 nm)。被検物質の IC_{50} (hVCAM-1 D1D7-IgGとJurkat細胞との結合を50%阻害する濃度) は $[(F_T - F_{NS}) - (F_I - F_{NS})] / (F_T - F_{NS}) \times 100$ の計算式から得られる結合率から求めた。こ

で、 F_T は被検物質を含まないwellの蛍光強度、 F_{NS} は被検物質及びhVCAM-1 D1D7-IgGを含まないwellの蛍光強度、 F_I は被検物質を含むwellの蛍光強度を示す。

[TMS: 25 mM Tris-HCl (pH 8.0)-150 mM NaCl-2 mM $MgCl_2$; 培地: RPMI (FACS 無添加); BCECF-AM (同人化学)]

表 1

実施例番号	Ki (nM)
1	30
2	17
3	40
6	14
7	7.1
8	24
15	2.2
18	7.8
20	3.9
21 (Isomer G)	382
21 (Isomer H)	2.5
22 (Isomer B)	3.5
24 (Isomer A)	14
25 (Isomer A)	18
26 (Isomer A)	2
30	40
31	16
33	31
34	26
36	1.5
37	6.9
38	0.43
39	2.1
40	1.9
41	3.8
43	6
44	2

45	8.8
46	37
47	5.8
49	4.4
50	13
52	10
53	32
54	5.6
55	8.5
56	2.1
57	7.3
59	7.2
60	6.3
61	2.3
62	3.4
63	3.1
64	0.31
65	4
69	34
70	7.2
71	18
72	4.4
73	51
74	7.7
75	21
76	1.6
78	14
79	4.5
80	12
81	25
82	18

83	1.9
85	6.4
87	9.1
89	3.6
91	2
92	2.7
95	34
96	20
98	3.6
99	17
100	5.5
101	8.1
102	47
104	20
105	42
107	11
108	21
109	25
110	7
111	2.6
112	6.5
114	4.8
115	30
116	2.5
117	5.1
118	6.9
119	5.9
120	1.9
121	3.9
122	29
123	5.8

124	1.4
125	6.5
126	2
127	9.7
128	2.7
129	1.5
130	8.8
131	17
133	22
134	3.1
135	19
136	5.4
137	5.6
138	15
139	9.1
140	1.8
141	21
142	18
143	17
144	48
145	18
146	21
147	40
150	10
151	37
155	20
156	43
159	47
160	61
163	39
164	6.4

165	2.9
166	7.9
167	0.87
168	59
169	16
170	4.3
171	5
172	6.8
173	10

試験例2 被験物質の *in vivo* 評価

アスカリス (ブタ回虫抗原) 能動感作惹起のマウス好酸球浸潤試験:

アスカリス能動感作惹起により好酸球性の細胞浸潤が誘導されることが報告されている [Int. Arch. Immunol., 108, 11-18, (1995)]. 本評価法で被験化合物の評価を実施した。被験物質は、2~3回/1日の経口投与あるいは皮下投与を行い、惹起48時間後のBALF中の総細胞数、好酸球数を算出し、被験部物質非投与群とで効果を判定した。

コンパウンド48/80惹起のラット胸膜炎抑制作用:

7週齢の雄性 CD/IGSラット (日本チャールズ・リバー) を用い、50 μ g の Compound 48/80 (Sigma) をラット胸腔内に接種することにより胸膜炎を惹起し、24時間の胸腔内浸出液をbufferとともに回収し、浸出液中の好酸球数を算出した。被験物質は、1回~2回の経口あるいは皮下で0.5%MC (メチルセルロース水溶液) などの適当な溶剤を用いて投与し、被験部物質非投与群とで効果を比較した。

試験例3 マウス バイオアッセイ法による経口吸収性評価

被験物質を適当な投与媒体に1mg/mlの濃度になるように懸濁あるいは溶解し、7~9週齢のメスのバルブ/シー マウス (Balb/C mice) に10mg/kgを経口投与した。投与15分後にエーテル麻酔下で後大静脈より採血し、血清

を分離した。各被験物質の濃度はVCAM-1/VLA-4阻害活性を指標とした検量線を求めて血清中の濃度を推定するか、あるいはLC/MS/MSを用いて濃度測定を行った。結果を表2に示す。

表2

マウス バイオアッセイ評価結果

実施例番号	投与量 Dose / kg	血中濃度 (ng/ml)
25 (Isomer A)	10	1094
24 (Isomer A)	10	2179
36	10	1099
37	10	3687
39	10	5157
43	10	1194
44	10	912
49	10	508
55	10	2029
61	10	3316
62	10	3196
63	10	8551
65	10	11473
70	10	2803
71	10	7339
72	10	1878
74	10	14058
79	10	9372
83	10	1536
87	10	15144
89	10	10871
91	10	2957

92	10	1987
98	10	2211
100	10	533
101	10	3144
114	10	3450
115	10	888
116	10	9405
117	10	2927
118	10	5733
121	10	4406
123	10	705
125	10	2570
130	10	3591
136	10	2504
138	10	1264
139	10	2428
141	10	8824
155	10	571
164	10	2301
165	10	816
166	10	3068
169	10	21769
170	10	3363
171	10	2732
172	10	848
173	10	3473

評価例 4 体内動態及び経口吸収性試験

被験物質をラット、あるいはイヌに経口投与したときの薬物動態パラメータは次の通りであった。結果を表 3 に示す。

表 3

体内動態および経口吸収性評価

種	実施例番号	投与量 Dose/kg	AUC ¹ (ng · h/ml)	F ² (%)	CLtot ³ (mL/min/kg)
ラット	2 0 (Isomer A)	2.0	152	35	73
	2 1 (Isomer H)	5.0	14931	52	3.3
イヌ	2 0 (Isomer A)	2.0	776	44	19.1
	2 1 (Isomer H)	2.0	759.9	40	17.9

¹ AUC (ng·h/ml) : total area under the plasma concentration (measured by LC/MS /MS method) versus time curve ;

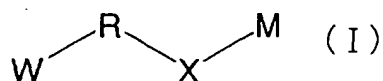
² F (%) : oral Bioavailability ; ³ CLtot (mL/min/kg) : apparent plasma clearance

産業上の利用可能性

本発明化合物又はその塩は、細胞接着分子がVLA-4に結合するのを選択的に阻害すると共に高い経口吸収性を有し、白血球の漂流及び接着により媒介される各種疾患、例えば炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病、関節炎、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患及び移植時拒絶反応等の予防及び／又は治療薬として使用でき、しかも経口で高い効果を示し長期投与可能であることから臨床上的有用性が極めて高い。

請求の範囲

1. 下記の一般式 (I)



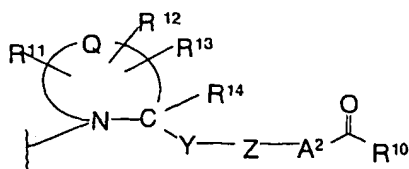
[式中、Wは $\text{W}^{\text{A}}-\text{A}^{\text{I}}-\text{W}^{\text{B}}-$

(ここで、 W^{A} は置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよい一価のヘテロ環基を示し、 A^{I} は $-\text{NR}^{\text{I}}-$ 、単結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{I}}-$ 、置換基を有してもよいビニレン基、エチニレン基、 $-\text{CR}^{\text{Ia}}\text{R}^{\text{Ib}}-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Ia}}=\text{CR}^{\text{Ib}}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{I}}-$ 又は $-\text{CR}^{\text{Ia}}=\text{CR}^{\text{Ib}}-\text{C}(\text{O})-$ (ここで、 R^{I} は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^{Ia} 及び R^{Ib} はそれぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基を示す)を示し、 W^{B} は置換基を有してもよいアリーレン基又は置換基を有してもよい二価のヘテロ環基を示す)を示し、

Rは単結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、アルケニレン基又は $-(\text{CH}_2)_n-$ (ここで、nは1又は2を示す)を示し、

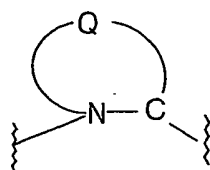
Xは $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}(\text{O})_2-$ を示し、

Mは次式 (iii)、(iv) 又は (v) :



(iii)

(ここで、

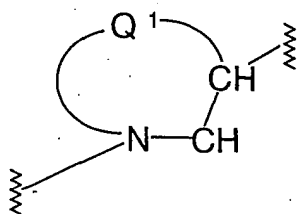


(iii-a)

は、二価の4-、5-、6-又は7-員環のヘテロ環基（窒素原子はXに結合することを示し、Qは炭素原子、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を示す）を示し、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、置換基を有してもよいモノ若しくはジアルキルアミノカルボニル基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいモノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいシクロアルキルアミノ基、置換基を有してもよいアルキルスルフォニルアミノ基、置換基を有してもよいアリールスルフォニルアミノ基、置換基を有してもよいアリールオキシ基、置換基を有してもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有してもよいベンジルオキシ基、置換基を有してもよいアルキルチオ基、置換基を有してもよいシクロアルキルチオ基、置換基を有してもよいアリールチオ基、置換基を有してもよいアルキルスルフォニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルスルフォニル基、置換基を有してもよいアリールスルフォニル基を示すか、或いは R^{11} と R^{12} 又は R^{12} と R^{13} が一緒になって $R^{11} \sim R^{13}$ が結合しているヘテロ環基を構成している原子と共に、3～7員環の環状炭化水素又はヘテロ環（該環上には水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルアミノ基、ベンジルオキシ基及びヘテロアリール基から選ばれる置換基を1～3個有してもよい）を形成してもよく、 R^{14} は水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、Yは単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 又は1～12個の炭素原子から形成される直鎖状若しくは分枝鎖状の二価

(i v).

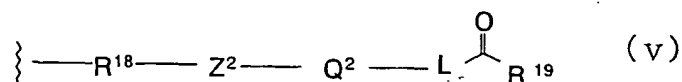
(ここで、



(i v - a)

は二価の 4-、5-、6-又は7-員環のヘテロ環基（ここで、窒素原子はXと結合することを示し、Q'は炭素原子、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を示す）を示し、R¹⁵及びR¹⁶はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有してもよいアルキル基又はアルコキシ基を示し、R^{16a}は水素原子

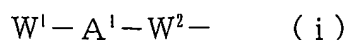
又は置換基を有してもよいアルキル基を示し、 Y^3 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CH_2)_fO-$ 又は $-NY^4-$ （ここで、 f は1、2又は3を示し、 Y^4 は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、 Z^1 は置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基又は置換基を有してもよいシクロアルキレン基を示し、 A^3 は単結合、アルケニレン基、アルキニレン基又は $-(CH_2)_e-$ （ここで、 e は1、2又は3を示す）を示し、 R^{17} は水酸基又は低級アルコキシ基を示す）、



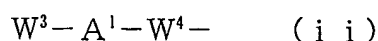
（ここで、 R^{18} は $-NR^{20}-$ （ここで、 R^{20} は水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいペンジル基、置換基を有してもよい低級アルケニル基又は置換基を有してもよいアルキニル基を示す）を示し、 Z^2 は1～12個の炭素原子から形成される直鎖状若しくは分枝鎖状の二価の脂肪族炭化水素基であって、該脂肪族炭化水素基は3～6個の炭素原子からなるスピロ環を有してもよく、1個又はそれ以上の炭素原子が3～8個の炭素原子からなる二価のシクロアルキレン基に置き換わってもよく、1個又はそれ以上の炭素原子が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-NR^{21}-$ （ここで、 R^{21} は水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示す）に置き換わってもよく、 Q^2 は単結合、置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基又は置換基を有してもよいシクロアルキレン基を示し、 L は単結合、置換基を有してもよい低級アルキレン基又は置換基を有してもよい低級アルケニレン基を示し、 R^{19} は水酸基又は低級アルコキシ基を示す）を示す。]

で表される化合物又はその塩。

2. W が次式 (i) 又は (ii) :



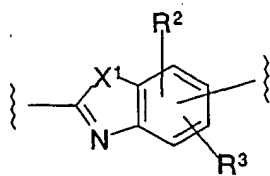
(ここで、 W^1 は置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよい一価のヘテロ環基を示し、 A^1 は $-NR^1-$ 、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^1-$ 、置換基を有してもよいビニレン基、エチニレン基、 $-CR^{1a}R^{1b}-O-$ 、 $-CR^{1a}=CR^{1b}-C(O)NR^1-$ 又は $-CR^{1a}=CR^{1b}-C(O)-$ (ここで、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基を示す)を示し、 W^2 は置換基を有してもよい二価の二環性のヘテロ環基を示す)、



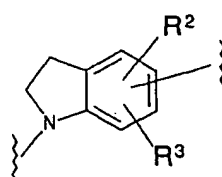
(ここで、 W^3 は置換基を有してもよい一価の二環性のヘテロ環基を示し、 A^1 は $-NR^1-$ 、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^1-$ 、置換基を有してもよいビニレン基、エチニレン基、 $-CR^{1a}R^{1b}-O-$ 、 $-CR^{1a}=CR^{1b}-C(O)NR^1-$ 又は $-CR^{1a}=CR^{1b}-C(O)-$ (ここで、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基を示す)を示し、 W^4 は置換基を有してもよいアリーレン基又は置換基を有してもよい二価の単環性のヘテロ環基を示す)

である請求項1記載の化合物又はその塩。

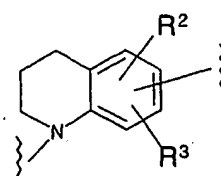
3. W^2 が次式(i-a)、(i-b)又は(i-c)



(i-a)



(i-b)



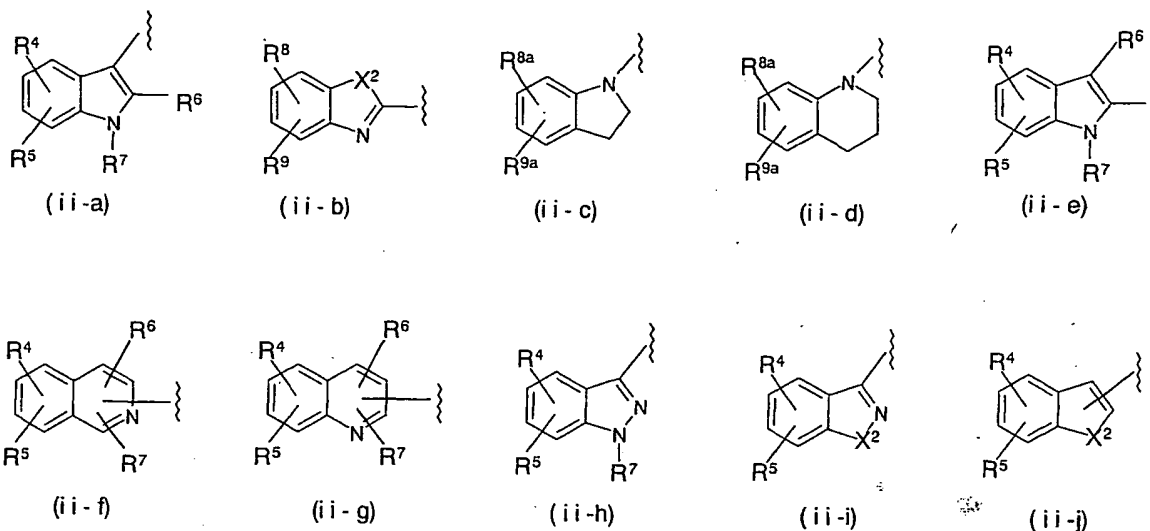
(i-c)

(ここで、左側の結合は A^1 と結合し、右側の結合は R と結合することを示し、 X^1 は酸素原子又は硫黄原子を示し、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基又はアミノ基を示す。

ただし、 W^2 が (i-b) 又は (i-c) の場合、 A^1 は $-NR^1-$ ではない。))

である請求項2記載の化合物又はその塩。

4. W^3 が次式 (ii-a) から (ii-j)



(ここで、 X^2 は酸素原子又は硫黄原子を示し、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基又はアミノ基を示し、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^8 、 R^9 、 R^{8a} 及び R^{9a} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基又はアミノ基を示す。ただし、 W^3 が (ii-c) 又は (ii-d) である場合、 A^1 は $-NR^1-$ ではない。)

のいずれかである請求項2若しくは3記載の化合物又はその塩。

5. W が式 (i) である請求項1記載の化合物又はその塩。

6. A^1 が単結合、 $-NH$ 又は $-C(O)NH-$ 基である請求項1～5のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

7. M が式 (iii) である請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

8. 式 (iii-a) がピロリジン環である請求項7記載の化合物又はその塩。

9. Yが $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 又は $-\text{CH}_2\text{NY}^1-$ である請求項7若しくは8記載の化合物又はその塩。

10. Yが $-\text{CH}_2\text{O}-$ である請求項7若しくは8記載の化合物又はその塩。

11. A^2 が単結合で、 R^{10} が水酸基又は低級アルコキシ基である請求項7～10のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

12. 式(i-a)において X^1 が酸素原子であり、右側の結合がベンゾキサゾールの6位でRと結合する請求項3記載の化合物又はその塩。

13. 請求項1～12のいずれか1項記載の化合物又はその塩を含有する医薬。

14. 細胞接着に起因する疾患の予防及び／又は治療薬である請求項13記載の医薬。

15. 細胞接着に起因する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病、関節炎、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患及び移植時拒絶反応から選ばれるものである請求項14記載の医薬。

16. 製薬学的に許容される担体と請求項1～12のいずれか1項記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

17. 医薬を製造するための請求項1記載の化合物又はその塩の使用。

18. 請求項1記載の化合物又はその塩を投与することを特徴とする細胞接着に起因する疾患の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
(See extra sheet.)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/22619, A2 (USA), 26 June, 1997 (26.06.97), RN=192761-71-0 etc. & US 6008217 A & US 5874424 A & US 5985863 A & AU 9715222 A & EP 869967 A2 & BR 9612258 A & JP 2002-507961 A & NO 9802597 A	1, 2, 4-6, 13-17
X	JP, 60-181081, A (Kaken Pharm. Co., Ltd.), 14 September, 1985 (14.09.85), RN=100832-14-2 etc. (Family: none)	1, 2, 4, 5, 13, 16, 17
X	WO, 00/18770, A1 (Glaxo Group Ltd.), 06 April, 2000 (06.04.00), RN=263169-00-2 etc. & AU 9961084 A	1, 2, 4-6, 13, 16, 17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
15 March, 2002 (15.03.02)

Date of mailing of the international search report
26 March, 2002 (26.03.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 6117901, A (Athena Neurosciences Inc.), 12 September, 2000 (12.09.00), RN=292085-49-5 & US 6153652 A	1-3, 5, 6, 12, 13, 16, 17
X	WO, 00/05223, A2 (Zeneca Ltd.), 03 February, 2000 (03.02.00), RN=256522-21-1 etc. & AU 9950521 A & EP 1133484 A2	1-3, 5, 6, 12-17
X	WO, 98/22430, A1 (Athena Neurosciences Inc.), 28 May, 1998 (28.05.98), RN=208116-74-9 & AU 9852498 A & EP 951464 A1 & CN 1237960 A & BR 9713404 A & JP 2001-505204 A & NO 9902463 A	1-3, 5, 6, 12, 13, 16, 17
X	JP, 5-43574, A (Wakamoto Pharm. Co., Ltd.), 23 February, 1993 (23.02.93), RN=150054-11-8 (Family: none)	1, 3, 5, 6, 13, 16, 17
E, X	WO, 02/06222, A1 (F. Hoffmann-La Roche AG), 24 January, 2002 (24.01.02), RN=393156-64-4 etc. (Family: none)	1, 6-8, 13, 16, 17
E, X	WO, 02/04425, A2 (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.), 17 January, 2002 (17.01.02), RN=390815-01-7 etc. (Family: none)	1, 2, 5-8, 11, 13, 16, 17
P, X	WO, 01/51487, A1 (Pfizer Products Inc.), 19 July, 2001 (19.07.01), RN=350675-66-0 (Family: none)	1, 6-8, 12-17
P, X	WO, 01/34567, A1 (Aventis Pharma Deutschland GmbH), 17 May, 2001 (17.05.01), RN=340040-69-9 (Family: none)	1, 6-8, 13, 16, 17
X	WO, 00/66119, A1 (Merck & Co., Inc.), 09 November, 2000 (09.11.00), RN=305354-91-0 & US 6333344 B & EP 1176959 A	1, 6-10, 13, 16, 17
X	WO, 99/64392, A1 (Ajinomoto Co., Ltd.), 16 December, 1999 (16.12.99), RN=252262-12-7 etc. & AU 9940604 A & EP 1086946 A & US 2001056123 A	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/43672, A1 (Genetics Institute Inc.), 02 September, 1999 (02.09.99), RN=204016-81-9 & AU 9932970 A & BR 9909242 A & EP 1062216 A1 & JP 2002-504551 A & NO 2000004217 A	1, 6-11, 13-17
X	JP, 4-112868, A (Otsuka Seiyaku K.K.), 14 April, 1992 (14.04.92), RN=142778-40-3 etc. (Family: none)	1, 7-11, 13, 16, 17
X	WO, 98/08818, A1 (Genetics Institute Inc.), 05 March, 1998 (05.03.98), RN=204016-81-9 etc. & AU 9740882 A & EP 922028 A1 & JP 2000-516958 A	1, 6-8, 11, 13-17
X	JP, 2000-344666, A (Sankyo Co., Ltd.), 12 December, 2000 (12.12.00), RN=313045-90-8 (Family: none)	1, 6, 13, 16, 17
X	WO, 00/40088, A1 (Vanderbilt University), 13 July, 2000 (13.07.00), RN=282728-80-7 etc. & US 6207700 B & BR 9916800 A & EP 1146788 A1 & US 2001034361 A	1, 2, 5, 13, 16, 17 1, 13-17
X	WO, 97/02024, A1 (Smith Kline Beecham Corp.), 23 January, 1997 (23.01.97), & AU 9649237 A & EP 809490 A1 & BR 9607614 A & EP 811159 A1 & JP 10-513474 A & JP 10-513564 A & CA 2225666 A & AU 9664055 A & EP 835104 A1 & JP 10-512585 A & FI 9703259 A & NO 9703659 A	1, 2, 4, 5, 13-17
X	WO, 96/04267, A1 (Laboratorios Menarini S.A.), 15 February, 1996 (15.02.96), RN=177735-96-5 etc. & ES 2103181 A & AU 9532539 A & EP 775133 A1	1, 13, 16, 17
X	WO, 95/30673, A1 (British Technology Group Ltd.), 16 November, 1995 (16.11.95), RN=174487-84-4 etc. & CA 2187449 A & GB 2290082 A & EP 758328 A1 & JP 9-512812 A & US 5747499 A	1, 13-17
X	EP, 585155, A1 (Adir Et Cie.), 02 March, 1994 (02.03.94), RN=161787-41-3 etc. & CA 2101350 A & FR 2694295 A & AU 9342180 A & ZA 9305434 A & JP 6-184192 A & US 5565429 A	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE, 2500157, A (Hoechst AG.), 22 July, 1976 (22.07.76), RN=60530-93-0 & CH 631158 A & CH 619209 A & CH 628875 A	1, 6, 13-17
X	EP, 23569, A1 (Thomae Dr. Karl GmbH), 11 February, 1981 (11.02.81), RN=78251-69-1 etc. & DE 2928352 A & DE 2949259 A & DE 3016651 A & DE 3016650 A & EP 63826 A2 & AU 8060362 A & ES 501882 A & ES 501883 A & ES 501884 A & NO 8403735 A	1, 13-17
X	US, 4181658, A (Hoechst AG.), 01 January, 1980 (01.01.80), RN=68359-22-8 & DE 2706977 A & ES 466910 A & FR 2381028 A & FI 7800491 A & CH 645625 A & SE 7801885 A & DK 7800712 A & NO 7800558 A & NL 781859 A & ZA 7800946 A & AU 7833376 A & AT 7801181 A & CA 1113473 A & JP 53-103477 A & BE 864112 A & GB 1601195 A & AT 8000448 A & AT 8000449 A	1
X	US, 4221815, A (Hoechst AG.), 09 September, 1980 (09.09.80), RN=60530-93-0 etc. & DE 2500157 A & ES 443910 A & IL 48749 A & NL 7515129 A & CH 619209 A & FI 7503721 A & FR 2296407 A & AU 7587964 A & CA 1064933 A & DK 7600002 A & SE 7600012 A & NO 7600003 A & ZA 7600007 A & BE 837311 A & JP 51-131846 A & GB 1538482 A & AT 7805079 A & AT 7805080 A & AT 7805078 A & AT 7906757 A & CH 627441 A & CH 627738 A & CH 628875 A & CH 631158 A	1, 6, 13, 16, 17
X	J.Med.Chem., (2000), 43(3), pages 392 to 400	1, 2, 5, 13-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 18 pertains to a method for treatment of the human body by therapy.
(See extra sheet.)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ C07D209/42, 263/58, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12, 471/04, 491/056, A61K31/404, 423, 428, 4439, 496, 454, 4725, 416, 5415, 437, 416, 5377, 7427, 421, A61P29/00, 37/06, 35/04, 11/06, 27/16, 3/10, 19/02, 17/06, 1/04
(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ C07D209/42, 263/58, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12, 471/04, 491/056, A61K31/404, 423, 428, 4439, 496, 454, 4725, 416, 5415, 437, 416, 5377, 7427, 421, A61P29/00, 37/06, 35/04, 11/06, 27/16, 3/10, 19/02, 17/06, 1/04
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No. II of Continuation of first sheet (1)

The chemical structures common to the compounds represented by the structural formula in claim 1 are only nitrogen attached to X and oxocarbonyl at the end of M, and the other moieties are changeable. As described above, many compounds having such chemical structures are publicly known, and the chemical structures are therefore not important ones. Thus, this application does not comply with the requirement of unity of invention.

Additionally, the structural formula set forth in claim 1 includes a great many compounds having various chemical structures, but the compounds disclosed concretely in the description are limited only to those having specific chemical structures. As described above, many compounds having the chemical structures are publicly known and it is therefore extremely difficult to search over the whole scope of claim 1 and cite all of the prior art documents. Accordingly, this international search has been carried out with priority given to the compounds disclosed concretely in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D209/42, 263/58, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12, 471/04, 491/056, A61K31/404, 423, 428, 4439, 496, 454, 4725, 416, 5415, 437, 416, 5377, 7427, 421, A61P29/00, 37/06, 35/04, 11/06, 27/16, 3/10, 19/02, 17/06, 1/04		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D209/42, 263/58, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12, 471/04, 491/056, A61K31/404, 423, 428, 4439, 496, 454, 4725, 416, 5415, 437, 416, 5377, 7427, 421, A61P29/00, 37/06, 35/04, 11/06, 27/16, 3/10, 19/02, 17/06, 1/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 97/22619 A2(USA) 1997.06.26 RN=192761-71-0 etc. & US 6008217 A & US 5874424 A & US 5985863 A & AU 9715222 A & EP 869967 A2 & BR 9612258 A & JP 2002-507961 A & NO 9802597 A	1, 2, 4-6, 13-17
X	JP 60-181081 A(KAKEN PHARM. CO., LTD.) 1985.09.14 RN=100832-14 -2 etc. (ファミリーなし)	1, 2, 4, 5, 13, 16, 17
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 15.03.02		国際調査報告の発送日 26.03.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 <div style="text-align: right;">4P 9159</div> <div style="text-align: right;">電話番号 03-3581-1101 内線 3490</div>

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/18770 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2000.04.06 RN=263169-00-2 etc. & AU 9961084 A	1, 2, 4-6, 13, 16, 17
X	US 6117901 A (ATHENA NEUROSCIENCES INC.) 2000.09.12 RN=292085-49-5 & US 6153652 A	1-3, 5, 6, 12, 13, 16, 17
X	WO 00/05223 A2 (ZENECA LIMITED) 2000.02.03 RN=256522-21-1 etc. & AU 9950521 A & EP 1133484 A2	1-3, 5, 6, 12-17
X	WO 98/22430 A1 (ATHENA NEUROSCIENCES INC.) 1998.05.28 RN=208116-74-9 & AU 9852498 A & EP 951464 A1 & CN 1237960 A & BR 9713404 A & JP 2001-505204 A & NO 9902463 A	1-3, 5, 6, 12, 13, 16, 17
X	JP 5-43574 A (WAKAMOTO PHARM. CO., LTD.) 1993.02.23 RN=150054-11-8 (ファミリーなし)	1, 3, 5, 6, 13, 16, 17
EX	WO 02/06222 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A. G.) 2002.01.24 RN=393156-64-4 etc. (ファミリーなし)	1, 6-8, 13, 16, 17
EX	WO 02/04425 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTD.) 2002.01.17 RN=390815-01-7 etc. (ファミリーなし)	1, 2, 5-8, 11, 13, 16, 17
PX	WO 01/51487 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2001.07.19 RN=350675-66-0 (ファミリーなし)	1, 6-8, 12-17
PX	WO 01/34567 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND G.M.B.H.) 2001.05.17 RN=340040-69-9 (ファミリーなし)	1, 6-8, 13, 16, 17
X	WO 00/66119 A1 (MERCK & CO., INC.) 2000.11.09 RN=305354-91-0 & US 6333344 B & EP 1176959 A	1, 6-8, 13, 16, 17
X	WO 99/64392 A1 (AJINOMOTO CO., LTD.) 1999.12.16 RN=252262-12-7 etc. & AU 9940604 A & EP 1086946 A & US 2001056123 A	1, 6-10, 13, 16, 17
X	WO 99/43672 A1 (GENETICS INSTITUTE INC.) 1999.09.02 RN=204016-81-9 & AU 9932970 A & BR 9909242 A & EP 1062216 A1 & JP 2002-504551 A & NO 2000004217 A	1, 6-11, 13-17
X	JP 4-112868 A (OTSUKA SEIYAKU K. K.) 1992.04.14 RN=142778-40-3 etc. (ファミリーなし)	1, 7-11, 13, 16, 17
X	WO 98/08818 A1 (GENETICS INSTITUTE INC.) 1998.03.05 RN=204016-81-9 etc. & AU 9740882 A & EP 922028 A1 & JP 2000-516958 A	1, 6-8, 11, 13-17

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-344666 A(SANKYO CO., LTD.) 2000. 12. 12 RN=313045-90-8 (ファミリーなし)	1, 6, 13, 16, 17
X	WO 00/40088 A1(VANDERBILT UNIVERSITY) 2000. 07. 13 RN=282728-8 0-7 etc. & US 6207700 B & BR 9916800 A & EP 1146788 A1 & US 2001034361 A	1, 2, 5, 13, 16, 17
X	WO 97/02024 A1(SMITH KLINE BEECHAM CORP.) 1997. 01. 23 & AU 9649237 A & EP 809490 A1 & BR 9607614 A & EP 811159 A1 & JP 10-513474 A & JP 10-513564 A & CA 2225666 A & AU 9664055 A & EP 835104 A1 & JP 10-512585 A & FI 9703259 A & NO 9703659 A	1, 13-17
X	WO 96/04267 A1(LABORATORIOS MENARINI S.A.) 1996. 02. 15 RN=177 735-96-5 etc. & ES 2103181 A & AU 9532539 A & EP 775133 A1	1, 2, 4, 5, 13-1 7
X	WO 95/30673 A1(BRITISH TECHNOLOGY GROUP LTD.) 1995. 11. 16 RN= 174487-84-4 etc. & CA 2187449 A & GB 2290082 A & EP 758328 A1 & JP 9-512812 A & US 5747499 A	1, 13, 16, 17
X	EP 585155 A1(ADIR ET CIE.) 1994. 03. 02 RN=161787-41-3 etc. & CA 2101350 A & FR 2694295 A & AU 9342180 A & ZA 9305434 A & JP 6-184192 A & US 5565429 A	1, 13-17
X	DE 2500157 A(HOECHST A.G.) 1976. 07. 22 RN=60530-93-0 & CH 631158 A & CH 619209 A & CH 628875 A	1, 6, 13-17
X	EP 23569 A1(THOMAE DR. KARL G. M. B. H.) 1981. 02. 11 RN=78251-69- 1 etc. & DE 2928352 A & DE 2949259 A & DE 3016651 A & DE 3016650 A & EP 63826 A2 & AU 8060362 A & ES 501882 A & ES 501883 A & ES 501884 A & NO 8403735 A	1, 13-17
X	US 4181658 A(HOECHST A.G.) 1980. 01. 01 RN=68359-22-8 & DE 2706977 A & ES 466910 A & FR 2381028 A & FI 7800491 A & CH 645625 A & SE 7801885 A & DK 7800712 A & NO 7800558 A & NL 781859 A & ZA 7800946 A & AU 7833376 A & AT 7801181 A & CA 1113473 A & JP 53-103477 A & BE 864112 A & GB 1601195 A & AT 8000448 A & AT 8000449 A	1
X	US 4221815 A(HOECHST A.G.) 1980. 09. 09 RN=60530-93-0 etc. & DE 2500157 A & ES 443910 A & IL 48749 A & NL 7515129 A & CH 619209 A & FI 7503721 A & FR 2296407 A & AU 7587964 A & CA 1064933 A & DK 7600002 A & SE 7600012 A & NO 7600003 A & ZA 7600007 A & BE 837311 A & JP 51-131846 A & GB 1538482 A & AT 7805079 A & AT 7805080 A & AT 7805078 A & AT 7906757 A &	1, 6, 13, 16, 17

様式 PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	CH 627441 A & CH 627738 A & CH 628875 A & CH 631158 A J. Med. Chem. , (2000), 43 (3), p. 392-400	1, 2, 5, 13-17

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲18に記載された発明は、人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別頁参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(1)) (1998年7月)

請求の範囲1に記載された構造式で表される化合物に共通する化学構造は、Xに結合する窒素と、M末端のオキシカルボニル基のみであり、その他は全て可変基であるが、かかる化学構造を有する化合物は上記したように多数のものが公知であり、該化学構造が重要な化学構造であるとは認められないから、本出願は単一性を有しない。

また、請求の範囲1に記載された構造式はきわめて多数かつ多様な化学構造を有する化合物を包含するものであるが、明細書中に具体的に開示されている化合物は特定の化学構造を有するごく限られたものに過ぎない。そして、上記のように該化学構造を有する化合物は多数公知であり、請求の範囲1の全ての範囲を調査し、全ての先行技術文献を掲げるのは極めて困難である。したがって、この国際調査は、明細書に具体的に開示された化合物を中心に行った。

改訂版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年7月11日 (11.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/053534 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/42, 263/58,
401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 413/12, 413/14, 417/06,
417/12, 471/04, 491/056, A61K 31/404, 31/423, 31/428,
31/4439, 31/496, 31/454, 31/4725, 31/416, 31/5415,
31/437, 31/416, 31/5377, 31/427, 31/421, A61P 29/00,
37/06, 35/04, 11/06, 27/16, 3/10, 19/02, 17/06, 1/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11641

(22) 国際出願日: 2001年12月28日 (28.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-402890
2000年12月28日 (28.12.2000) JP
特願 2001-149923 2001年5月18日 (18.05.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国において): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋 3丁目 14番 10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中山 敦

(NAKAYAMA, Atsushi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1丁目 16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 町永 信雄 (MACHINAGA, Nobuo) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1丁目 16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 米田 賀行 (YONEDA, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1丁目 16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 杉本 雄一 (SUGIMOTO, Yuichi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1丁目 16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 千葉 淳 (CHIBA, Jun) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1丁目 16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 渡邊 俊之 (WATANABE, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1丁目 16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 飯村 信 (IIMURA, Shin) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1丁目 16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

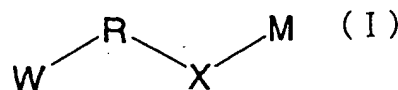
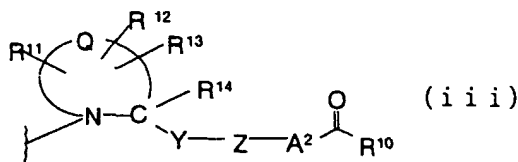
(74) 代理人: 有賀 三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1丁目 3番 6号 共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: VLA-4 INHIBITORS

(54) 発明の名称: VLA-4 阻害薬



(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I) or salts thereof, and medicines containing the same: (I) [wherein W is W^A-A¹-W^B (wherein W^A is optionally substituted aryl or the like; A¹ is -NR¹-, a single bond, -C(O)-, or the like; and W^B is optionally substituted arylene or the like); R is a single bond, -NH-, -OCH₂-, alkenylene, or the like; X is -C(O)-, -CH₂-, or the like; and M is, e.g., a group represented by the general formula (iii): (iii) (wherein R¹¹, R¹², and R¹³ are each independently hydrogen, hydroxyl, amino, halogeno, or the like; R¹⁴ is hydrogen or lower alkyl; Y is -CH₂-O- or the like; Z is optionally substituted arylene or the like; A² is a single bond or the like; and R¹⁰ is hydroxyl or lower alkoxy]. The compounds or the salts selectively inhibit the binding of cell adhesion molecules to VLA-4 and exhibit high oral absorbability, thus being useful as preventive and/or therapeutic drugs for inflammatory diseases, autoimmune diseases, cancerous metastasis, bronchial asthma, nasal occlusion, diabetes, and so on.

[続葉有]

WO 02/053534 A1



ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

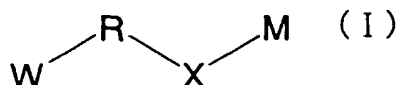
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特

(88) 改訂された国際調査報告書の公開日: 2002 年 9 月 19 日

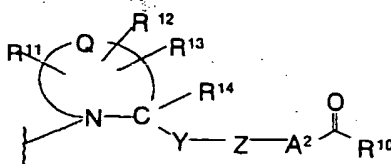
[続葉有]

(57) 要約:

本発明は、下記の一般式 (I)



[式中、Wは $W^A-A^1-W^B$ (W^A は置換基を有してもよいアリール基等、 A^1 は $-NR^1-$ 、単結合、 $-C(O)-$ 等、 W^B は置換基を有してもよいアリーレン基等)、Rは単結合、 $-NH-$ 、 $-OCH_2-$ 、アルケニレン基等、Xは $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 等、Mは次式 (iii) 等:]



(iii)

(R¹¹、R¹²及びR¹³はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子等、R¹⁴は水素原子又は低級アルキル基、Yは $-CH_2-O-$ 等、Zは置換基を有してもよいアリーレン基等、A²は単結合等、R¹⁰は水酸基又は低級アルコキシ基)] で表される化合物又はその塩及びこれを含有する医薬に関する。

この化合物又はその塩は、細胞接着分子がVLA-4に結合するのを選択的に阻害すると共に高い経口吸収性を有し、炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病等の予防及び／又は治療薬として有用である。



(15) 訂正情報:

PCTガゼット セクションIIの No.38/2002 (2002 年9 月
19 日)を参照

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
(See extra sheet.)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/22619, A2 (USA), 26 June, 1997 (26.06.97), RN=192761-71-0 etc. & US 6008217 A & US 5874424 A & US 5985863 A & AU 9715222 A & EP 869967 A2 & BR 9612258 A & JP 2002-507961 A & NO 9802597 A	1, 2, 4-6, 13-17
X	JP, 60-181081, A (Kaken Pharm. Co., Ltd.), 14 September, 1985 (14.09.85), RN=100832-14-2 etc. (Family: none)	1, 2, 4, 5, 13, 16, 17
X	WO, 00/18770, A1 (Glaxo Group Ltd.), 06 April, 2000 (06.04.00), RN=263169-00-2 etc. & AU 9961084 A	1, 2, 4-6, 13, 16, 17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 March, 2002 (15.03.02)Date of mailing of the international search report
26 March, 2002 (26.03.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ C07D209/42, 263/58, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12, 471/04, 491/056, A61K31/404, 423, 428, 4439, 496, 454, 4725, 416, 5415, 437, 416, 5377, 427, 421, A61P29/00, 37/06, 35/04, 11/06, 27/16, 3/10, 19/02, 17/06, 1/04
(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ C07D209/42, 263/58, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12, 471/04, 491/056, A61K31/404, 423, 428, 4439, 496, 454, 4725, 416, 5415, 437, 416, 5377, 427, 421, A61P29/00, 37/06, 35/04, 11/06, 27/16, 3/10, 19/02, 17/06, 1/04
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No. II of Continuation of first sheet (1)

The chemical structures common to the compounds represented by the structural formula in claim 1 are only nitrogen attached to X and oxocarbonyl at the end of M, and the other moieties are changeable. As described above, many compounds having such chemical structures are publicly known, and the chemical structures are therefore not important ones. Thus, this application does not comply with the requirement of unity of invention.

Additionally, the structural formula set forth in claim 1 includes a great many compounds having various chemical structures, but the compounds disclosed concretely in the description are limited only to those having specific chemical structures. As described above, many compounds having the chemical structures are publicly known and it is therefore extremely difficult to search over the whole scope of claim 1 and cite all of the prior art documents. Accordingly, this international search has been carried out with priority given to the compounds disclosed concretely in the description.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 6117901, A (Athena Neurosciences Inc.), 12 September, 2000 (12.09.00), RN=292085-49-5 & US 6153652 A	1-3, 5, 6, 12, 13, 16, 17
X	WO, 00/05223, A2 (Zeneca Ltd.), 03 February, 2000 (03.02.00), RN=256522-21-1 etc. & AU 9950521 A & EP 1133484 A2	1-3, 5, 6, 12-17
X	WO, 98/22430, A1 (Athena Neurosciences Inc.), 28 May, 1998 (28.05.98), RN=208116-74-9 & AU 9852498 A & EP 951464 A1 & CN 1237960 A & BR 9713404 A & JP 2001-505204 A & NO 9902463 A	1-3, 5, 6, 12, 13, 16, 17
X	JP, 5-43574, A (Wakamoto Pharm. Co., Ltd.), 23 February, 1993 (23.02.93), RN=150054-11-8 (Family: none)	1, 3, 5, 6, 13, 16, 17
E, X	WO, 02/06222, A1 (F. Hoffmann-La Roche AG), 24 January, 2002 (24.01.02), RN=393156-64-4 etc. (Family: none)	1, 6-8, 13, 16, 17
E, X	WO, 02/04425, A2 (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.), 17 January, 2002 (17.01.02), RN=390815-01-7 etc. (Family: none)	1, 2, 5-8, 11, 13, 16, 17
P, X	WO, 01/51487, A1 (Pfizer Products Inc.), 19 July, 2001 (19.07.01), RN=350675-66-0 (Family: none)	1, 6-8, 13, 16, 17
P, X	WO, 01/34567, A1 (Aventis Pharma Deutschland GmbH), 17 May, 2001 (17.05.01), RN=340040-69-9 (Family: none)	1, 6-8, 13, 16, 17
X	WO, 00/66119, A1 (Merck & Co., Inc.), 09 November, 2000 (09.11.00), RN=305354-91-0 & US 6333344 B & EP 1176959 A	1, 6-10, 13, 16, 17
X	WO, 99/64392, A1 (Ajinomoto Co., Ltd.), 16 December, 1999 (16.12.99), RN=252262-12-7 etc. & AU 9940604 A & EP 1086946 A & US 2001056123 A	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/43672, A1 (Genetics Institute Inc.), 02 September, 1999 (02.09.99), RN=204016-81-9 & AU 9932970 A & BR 9909242 A & EP 1062216 A1 & JP 2002-504551 A & NO 2000004217 A	1, 6-11, 13-17
X	JP, 4-112868, A (Otsuka Seiyaku K.K.), 14 April, 1992 (14.04.92), RN=142778-40-3 etc. (Family: none)	1, 7-11, 13, 16, 17
X	WO, 98/08818, A1 (Genetics Institute Inc.), 05 March, 1998 (05.03.98), RN=204016-81-9 etc. & AU 9740882 A & EP 922028 A1 & JP 2000-516958 A	1, 6-8, 11, 13-17
X	JP, 2000-344666, A (Sankyo Co., Ltd.), 12 December, 2000 (12.12.00), RN=313045-90-8 (Family: none)	1, 6, 13, 16, 17
X	WO, 00/40088, A1 (Vanderbilt University), 13 July, 2000 (13.07.00), RN=282728-80-7 etc. & US 6207700 B & BR 9916800 A & EP 1146788 A1 & US 2001034361 A	1, 2, 5, 13, 16, 17 1, 13-17
X	WO, 97/02024, A1 (Smith Kline Beecham Corp.), 23 January, 1997 (23.01.97), & AU 9649237 A & EP 809490 A1 & BR 9607614 A & EP 811159 A1 & JP 10-513474 A & JP 10-513564 A & CA 2225666 A & AU 9664055 A & EP 835104 A1 & JP 10-512585 A & FI 9703259 A & NO 9703659 A	1, 2, 4, 5, 13-17
X	WO, 96/04267, A1 (Laboratorios Menarini S.A.), 15 February, 1996 (15.02.96), RN=177735-96-5 etc. & ES 2103181 A & AU 9532539 A & EP 775133 A1	1, 13, 16, 17
X	WO, 95/30673, A1 (British Technology Group Ltd.), 16 November, 1995 (16.11.95), RN=174487-84-4 etc. & CA 2187449 A & GB 2290082 A & EP 758328 A1 & JP 9-512812 A & US 5747499 A	1, 13-17
X	EP, 585155, A1 (Adir Et Cie.), 02 March, 1994 (02.03.94), RN=161787-41-3 etc. & CA 2101350 A & FR 2694295 A & AU 9342180 A & ZA 9305434 A & JP 6-184192 A & US 5565429 A	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE, 2500157, A (Hoechst AG.), 22 July, 1976 (22.07.76), RN=60530-93-0 & CH 631158 A & CH 619209 A & CH 628875 A	1, 6, 13-17
X	EP, 23569, A1 (Thomae Dr. Karl GmbH), 11 February, 1981 (11.02.81), RN=78251-69-1 etc. & DE 2928352 A & DE 2949259 A & DE 3016651 A & DE 3016650 A & EP 63826 A2 & AU 8060362 A & ES 501882 A & ES 501883 A & ES 501884 A & NO 8403735 A	1, 13-17
X	US, 4181658, A (Hoechst AG.), 01 January, 1980 (01.01.80), RN=68359-22-8 & DE 2706977 A & ES 466910 A & FR 2381028 A & FI 7800491 A & CH 645625 A & SE 7801885 A & DK 7800712 A & NO 7800558 A & NL 781859 A & ZA 7800946 A & AU 7833376 A & AT 7801181 A & CA 1113473 A & JP 53-103477 A & BE 864112 A & GB 1601195 A & AT 8000448 A & AT 8000449 A	1
X	US, 4221815, A (Hoechst AG.), 09 September, 1980 (09.09.80), RN=60530-93-0 etc. & DE 2500157 A & ES 443910 A & IL 48749 A & NL 7515129 A & CH 619209 A & FI 7503721 A & FR 2296407 A & AU 7587964 A & CA 1064933 A & DK 7600002 A & SE 7600012 A & NO 7600003 A & ZA 7600007 A & BE 837311 A & JP 51-131846 A & GB 1538482 A & AT 7805079 A & AT 7805080 A & AT 7805078 A & AT 7906757 A & CH 627441 A & CH 627738 A & CH 628875 A & CH 631158 A	1, 6, 13, 16, 17
X	J.Med.Chem., (2000), 43(3), pages 392 to 400	1, 2, 5, 13-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11641

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 18 pertains to a method for treatment of the human body by therapy.
(See extra sheet.)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/11641

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D209/42, 263/58, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12, 471/04, 491/056,
A61K31/404, 423, 428, 4439, 496, 454, 4725, 416, 5415, 437, 416, 5377, 427, 421,
A61P29/00, 37/06, 35/04, 11/06, 27/16, 3/10, 19/02, 17/06, 1/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D209/42, 263/58, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12, 471/04, 491/056,
A61K31/404, 423, 428, 4439, 496, 454, 4725, 416, 5415, 437, 416, 5377, 427, 421,
A61P29/00, 37/06, 35/04, 11/06, 27/16, 3/10, 19/02, 17/06, 1/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 97/22619 A2(USA) 1997.06.26 RN=192761-71-0 etc. & US 6008217 A & US 5874424 A & US 5985863 A & AU 9715222 A & EP 869967 A2 & BR 9612258 A & JP 2002-507961 A & NO 9802597 A	1, 2, 4-6, 13-17
X	JP 60-181081 A(KAKEN PHARM. CO., LTD.) 1985.09.14 RN=100832-14 -2 etc. (ファミリーなし)	1, 2, 4, 5, 13, 16, 17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15.03.02

国際調査報告の発送日

26.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/18770 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2000. 04. 06 RN=263169-00-2 etc. & AU 9961084 A	1, 2, 4-6, 13, 16, 17
X	US 6117901 A (ATHENA NEUROSCIENCES INC.) 2000. 09. 12 RN=292085-49-5 & US 6153652 A	1-3, 5, 6, 12, 13, 16, 17
X	WO 00/05223 A2 (ZENECA LIMITED) 2000. 02. 03 RN=256522-21-1 et c. & AU 9950521 A & EP 1133484 A2	1-3, 5, 6, 12-17
X	WO 98/22430 A1 (ATHENA NEUROSCIENCES INC.) 1998. 05. 28 RN=208116-74-9 & AU 9852498 A & EP 951464 A1 & CN 1237960 A & BR 9713404 A & JP 2001-505204 A & NO 9902463 A	1-3, 5, 6, 12, 13, 16, 17
X	JP 5-43574 A (WAKAMOTO PHARM. CO., LTD.) 1993. 02. 23 RN=150054-11-8 (ファミリーなし)	1, 3, 5, 6, 13, 16, 17
EX	WO 02/06222 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A. G.) 2002. 01. 24 RN=393156-64-4 etc. (ファミリーなし)	1, 6-8, 13, 16, 17
EX	WO 02/04425 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTD.) 2002. 01. 17 RN=390815-01-7 etc. (ファミリーなし)	1, 2, 5-8, 11, 13, 16, 17
PX	WO 01/51487 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2001. 07. 19 RN=350675-66-0 (ファミリーなし)	1, 6-8, 12-17
PX	WO 01/34567 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND G. M. B. H.) 2001. 05. 17 RN=340040-69-9 (ファミリーなし)	1, 6-8, 13, 16, 17
X	WO 00/66119 A1 (MERCK & CO., INC.) 2000. 11. 09 RN=305354-91-0 & US 6333344 B & EP 1176959 A	1, 6-8, 13, 16, 17
X	WO 99/64392 A1 (AJINOMOTO CO., LTD.) 1999. 12. 16 RN=252262-12-7 etc. & AU 9940604 A & EP 1086946 A & US 2001056123 A	1, 6-10, 13, 16, 17
X	WO 99/43672 A1 (GENETICS INSTITUTE INC.) 1999. 09. 02 RN=204016-81-9 & AU 9932970 A & BR 9909242 A & EP 1062216 A1 & JP 2002-504551 A & NO 2000004217 A	1, 6-11, 13-17
X	JP 4-112868 A (OTSUKA SEIYAKU K. K.) 1992. 04. 14 RN=142778-40-3 etc. (ファミリーなし)	1, 7-11, 13, 16, 17
X	WO 98/08818 A1 (GENETICS INSTITUTE INC.) 1998. 03. 05 RN=204016-81-9 etc. & AU 9740882 A & EP 922028 A1 & JP 2000-516958 A	1, 6-8, 11, 13-17

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-344666 A(SANKYO CO., LTD.) 2000. 12. 12 RN=313045-90-8 (ファミリーなし)	1, 6, 13, 16, 17
X	WO 00/40088 A1(VANDERBILT UNIVERSITY) 2000. 07. 13 RN=282728-8 0-7 etc. & US 6207700 B & BR 9916800 A & EP 1146788 A1 & US 2001034361 A	1, 2, 5, 13, 16, 17
X	WO 97/02024 A1(SMITH KLINE BEECHAM CORP.) 1997. 01. 23 & AU 9649237 A & EP 809490 A1 & BR 9607614 A & EP 811159 A1 & JP 10-513474 A & JP 10-513564 A & CA 2225666 A & AU 9664055 A & EP 835104 A1 & JP 10-512585 A & FI 9703259 A & NO 9703659 A	1, 13-17
X	WO 96/04267 A1(LABORATORIOS MENARINI S. A.) 1996. 02. 15 RN=177 735-96-5 etc. & ES 2103181 A & AU 9532539 A & EP 775133 A1	1, 2, 4, 5, 13-1 7
X	WO 95/30673 A1(BRITISH TECHNOLOGY GROUP LTD.) 1995. 11. 16 RN= 174487-84-4 etc. & CA 2187449 A & GB 2290082 A & EP 758328 A1 & JP 9-512812 A & US 5747499 A	1, 13, 16, 17
X	EP 585155 A1(ADIR ET CIE.) 1994. 03. 02 RN=161787-41-3 etc. & CA 2101350 A & FR 2694295 A & AU 9342180 A & ZA 9305434 A & JP 6-184192 A & US 5565429 A	1, 13-17
X	DE 2500157 A(HOECHST A. G.) 1976. 07. 22 RN=60530-93-0 & CH 631158 A & CH 619209 A & CH 628875 A	1, 6, 13-17
X	EP 23569 A1(THOMAE DR. KARL G. M. B. H.) 1981. 02. 11 RN=78251-69- 1 etc. & DE 2928352 A & DE 2949259 A & DE 3016651 A & DE 3016650 A & EP 63826 A2 & AU 8060362 A & ES 501882 A & ES 501883 A & ES 501884 A & NO 8403735 A	1, 13-17
X	US 4181658 A(HOECHST A. G.) 1980. 01. 01 RN=68359-22-8 & DE 2706977 A & ES 466910 A & FR 2381028 A & FI 7800491 A & CH 645625 A & SE 7801885 A & DK 7800712 A & NO 7800558 A & NL 781859 A & ZA 7800946 A & AU 7833376 A & AT 7801181 A & CA 1113473 A & JP 53-103477 A & BE 864112 A & GB 1601195 A & AT 8000448 A & AT 8000449 A	1
X	US 4221815 A(HOECHST A. G.) 1980. 09. 09 RN=60530-93-0 etc. & DE 2500157 A & ES 443910 A & IL 48749 A & NL 7515129 A & CH 619209 A & FI 7503721 A & FR 2296407 A & AU 7587964 A & CA 1064933 A & DK 7600002 A & SE 7600012 A & NO 7600003 A & ZA 7600007 A & BE 837311 A & JP 51-131846 A & GB 1538482 A & AT 7805079 A & AT 7805080 A & AT 7805078 A & AT 7906757 A &	1, 6, 13, 16, 17

様式 PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	CH 627441 A & CH 627738 A & CH 628875 A & CH 631158 A J. Med. Chem. , (2000), 43 (3), p. 392-400	1, 2, 5, 13-17

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲18に記載された発明は、人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別頁参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(1)) (1998年7月)

請求の範囲1に記載された構造式で表される化合物に共通する化学構造は、Xに結合する窒素と、M末端のオキシカルボニル基のみであり、その他は全て可変基であるが、かかる化学構造を有する化合物は上記したように多数のものが公知であり、該化学構造が重要な化学構造であるとは認められないから、本出願は単一性を有しない。

また、請求の範囲1に記載された構造式はきわめて多数かつ多様な化学構造を有する化合物を包含するものであるが、明細書中に具体的に開示されている化合物は特定の化学構造を有するごく限られたものに過ぎない。そして、上記のように該化学構造を有する化合物は多数公知であり、請求の範囲1の全ての範囲を調査し、全ての先行技術文献を掲げるのは極めて困難である。したがって、この国際調査は、明細書に具体的に開示された化合物を中心に行った。

